

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II - Großhadern

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. A. L. Gerbes

**Effekt starker Gewichtsreduktion (Diät vs Schlauchmagen) auf  
Inflammation und Glukosemetabolismus  
bei adipösen Patienten mit Typ 2 Diabetes**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katrin Widynski

aus München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Dr. Maximilian Bielohuby  
Prof. Dr. Christine Meisinger

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Benedikt Aulinger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2015

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„ Effekt starker Gewichtsreduktion (Diät vs Schlauchmagen) auf  
Inflammation und Glukosemetabolismus  
bei adipösen Patienten mit Typ 2 Diabetes “

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Meinen lieben Eltern

# Inhaltsverzeichnis

A Einleitung .....	1
I Adipositas, Diabetes und Atherosklerose .....	1
II Inflammation .....	1
III Wichtige Peptide in Diabetes- und Atherosklerosegenese .....	4
IV Therapeutische Optionen .....	8
1 Konservative Behandlungsmöglichkeiten .....	8
2 Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten .....	8
2.1 Restriktive Verfahren .....	9
2.2 Restriktive Verfahren mit malabsorptiver Komponente .....	9
2.3 Malabsorptive Verfahren mit restriktiver Komponente .....	9
V Fragestellung und Zielsetzung .....	11
B Material und Methoden .....	12
I Material .....	12
II Methoden .....	17
1 Klinisch-experimenteller Teil .....	17
1.1 Studiendesign und - teilnehmer .....	17
1.2 Ablauf und Visiten .....	18
1.3 Schlauchmagenoperation und Diät .....	19
1.3.1 Schlauchmagengruppe .....	19
1.3.2 Diätgruppe .....	20
1.4 hyperglykämischer und hyperinsulinämisch - euglykämischer Clamp .....	20
1.4.1 Hyperglykämischer Clamp .....	21
1.4.2 Hyperinsulinämisch - euglykämischer Clamp mit Fettgewebsbiopsie .....	22
2. Laborexperimenteller Teil .....	23
2.1 Elisa und photometrische Messmethode .....	23
2.2 Polymerasekettenreaktion .....	23
2.2.1 RNA-Extraktion inklusive DNase-Verdau .....	23
2.2.2 Reverse Transkription - PCR (RT - PCR) .....	24
2.2.3 qualitative PCR .....	25
2.2.4 quantitative Real-Time PCR (qRT- PCR) .....	26

3 Histologie .....	28
4 statistische Auswertung der Ergebnisse.....	28
C Ergebnisse .....	29
I Basisdaten der Studienteilnehmer .....	29
II Energiezufuhr und Nahrungszusammensetzung .....	30
III BMI-Entwicklung und Veränderung des Taillenumfangs.....	32
IV Veränderung von Nüchternblutzucker, HbA1c und Medikation .....	33
V Beurteilung der Clamps als Grundlage der Insulinresistenzbestimmung.....	36
VI Veränderung der Insulinsensitivität.....	37
VII Veränderung der Inflamationsparameter .....	40
VIII Histologische Fettgewebsanalyse .....	51
D Diskussion.....	53
I Energiezufuhr und Gewichtsverlust .....	53
II Verbesserung des Glukosemetabolismus.....	54
III Veränderung der Inflammation.....	56
IV Veränderung des NT-ProBNP .....	59
V Alternative Erklärungsansätze für die Verbesserung des Glukosemetabolismus....	60
VI Limitationen der Studie.....	61
E Zusammenfassung.....	63
F Abkürzungsverzeichnis.....	68
G Abbildungsverzeichnis .....	70
H Tabellenverzeichnis .....	72
I Literaturverzeichnis .....	73
J Danksagung.....	83

## **A Einleitung**

### **I Adipositas, Diabetes und Atherosklerose**

Weltweit hat sich die Zahl an Übergewichtigen und Adipösen seit 1980 mehr als verdoppelt (1-3). Dies entsprach 2008 laut WHO 1,4 Milliarden Personen mit einem BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  und 500 Millionen mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (2). Letztlich war somit jeder Zehnte Erwachsene von der Epidemie Adipositas betroffen (2).

Die meist ursächliche Dysbalance zwischen der Aufnahme energiereicher Lebensmittel und geringer physischer Aktivität bedingen ein Krankheitsbild, das als sogenanntes metabolisches Syndrom abdominelle Adipositas, Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie und eine Glukosetoleranzstörung bzw. Typ 2 Diabetes mellitus (DM 2) umfasst (4, 5). Jeder dieser Risikofaktoren für sich, aber insbesondere deren Komplex, fördert Atherosklerose und damit das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (6). Ferner geht Adipositas mit degenerativen Gelenkerkrankungen (7), diversen Krebsformen (8), obstruktiver Schlafapnoe (9), gastroösophagealer Refluxerkrankung (10), Asthma (11), Demenz (12), psychiatrischen (13) und psychosozialen (14) Problemen einher. Diese Komorbiditäten bedingen die erhöhte Mortalität von Adipösen und sind weltweit für mehr als 2,8 Millionen Todesfälle jährlich verantwortlich (15, 16).

Neun von Zehn Diabetikern leiden am adipositasassoziierten Typ 2 Diabetes mellitus, der aufgrund seiner raschen Verbreitung, sowohl in Industrienationen als auch in Entwicklungsländern, ein immer größer werdendes ökonomisches und gesundheitspolitisches Problem darstellt (17, 18). Laut IDF (International Diabetes Federation) sind gegenwärtig 8,3 % der weltweiten erwachsenen Bevölkerung von DM betroffen, wobei sich diese Zahl in rund 20 Jahren von derzeit 366 Millionen auf 552 Millionen nochmals erhöhen wird (18). Diese Zahlen belegen die Tragweite der Erkrankung und begründen die Anstrengungen, die auf dem Gebiet der DM 2 - Forschung betrieben werden. Trotzdem sind die pathophysiologischen Vorgänge auf molekularer Ebene aufgrund ihrer Komplexität bislang nur teilweise verstanden.

### **II Inflammation**

Die Suche nach pathomechanistisch bedeutsamen Faktoren bezüglich der Diabetes- und Atherosklerosegenese hat im letzten Jahrzehnt den durch Hotamisligil eingeführten Begriff der „Metainflammation“ (metabolically triggered inflammation) geprägt (19). Er beschreibt die chronische, niedriggradige Entzündungsantwort auf Adipositas und be-

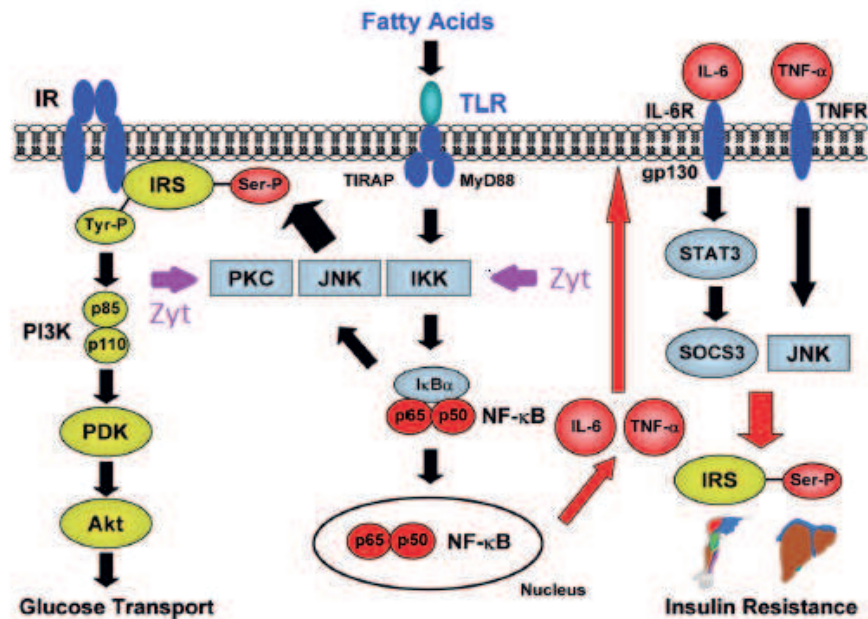
ruht auf Störungen von zellulären und molekularen Mediatoren, die im Bereich von Immunität und Inflammation von Bedeutung sind (19-22).

So wird entgegen früherer wissenschaftlicher Meinung Fettgewebe heute nicht mehr nur als simpler Energiespeicher angesehen, sondern als aktives endokrines Organ, das zu < 50 % aus Adipozyten und zu > 50 % aus vaskularisiertem Stroma zusammengesetzt ist (21). Letzteres besteht aus Endothelzellen, Adipozytenvorläufer- und -stammzellen, Makrophagen und anderen Immunzellen (21, 23). Aus endokrinologischer Sicht produziert und sezerniert Fettgewebe zahlreiche Hormone und Zytokine, die eine wichtige Rolle bezüglich des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, Inflammation, Atherosklerose, Blutdruckregulation sowie Hunger und Sättigung spielen (21). Diese bioaktiven Mediatoren, auch Adipozytokine oder Adipokine genannt, werden durch Adipozyten und /oder durch Stroma, vor allem Makrophagen, sezerniert (21, 22).

In weißem Fettgewebe wird dabei grundsätzlich zwischen zwei Arten von Makrophagen unterschieden: dem pro-inflammatorischen/ atherogenen M1-Typ und dem anti-inflammatorischen/ atheroprotektiven M2-Typ (21, 24, 25). Ersterer wird vor allem durch pro-inflammatorische Zytokine des expandierenden Fettgewebes angelockt und verstärkt seinerseits die Makrophagenrekrutierung durch weitere pro-inflammatorische Zytokine wie MCP-1, IL-6, TNF- $\alpha$  und CRP (21). Makrophagen vom M2-Typ hingegen sind durch IL-4 aktivierte, gewebsansässige Zellen, die anti-inflammatorische Zytokine freisetzen. Im Rahmen von expansionsbedingter Hypoxie und Zellnekrose können sie sich allerdings zum M1-Typ weiter differenzieren und die Metainflammation somit verstärken (21, 25). Andererseits gibt es auch Hinweise, dass Gewichtsverlust eine Veränderung des Makrophagenphänotyps vom M1-Typ zum M2-Typ bewirken kann (23, 26, 27).

Pro-inflammatorische Zytokine können durch komplexes Eingreifen in den Insulinsignalweg Insulinresistenz fördern (Abb.1) (21, 28, 29). Sie aktivieren parakrin oder endokrin verschiedene Stresskinasen wie I $\kappa$ B Kinase (IKK), c-Jun amino-terminal kinase (JNK1) und Proteinkinase C (PKC), die wiederum durch Serin- statt Tyrosinphosphorylierung den Insulinrezeptor (IRS) in seiner Aktivität herunterregulieren und damit den Glukosetransport in die Zelle hemmen (Insulinresistenz) (21, 30). Gleichzeitig stimuliert IKK die nukleare Translokation und Expression von nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) - assoziierten Genen (IL-6, TNF- $\alpha$ ), die die Insulinresistenz weiter verstärken (21, 29). Resistenzbedingte gesteigerte Lipolyse und damit vermehrt freie Fettsäuren (FFA) fördern den Prozess weiterhin (21, 22, 31).





**Abb. 1:** Downregulation des Insulinsignalwegs durch Zytokine (Zyt) und freie Fettsäuren (Fatty Acids), modifiziert nach (29)

Mit Adipositas und Insulinresistenz einhergehend beeinflusst der metaentzündliche Prozess alle Stadien der Atherosklerose (32). Die endotheliale Dysfunktion als pathogenetisch wichtiger erster Schritt wird dabei direkt und indirekt über Adipokine hervorgerufen (32, 33). So werden direkt Adhäsionsmoleküle wie das vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) und das intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ebenso vermehrt exprimiert wie P- und E-Selektine, die die transendotheliale Leukozyten- und Monozytenmigration begünstigen (32-34). Angelockte Monozyten phagozytieren oxidiertes low-density Lipoprotein (LDL) und führen damit zur Bildung von Fatty Streaks und Plaques sowie zur Proliferation glatter Muskelzellen (33). Die Herunterregulierung der endothelial nitric oxide synthase (eNOS) und die damit verbundene verminderte Produktion des vasodilatatorisch wirksamen Stickstoffmonoxid (NO) begünstigen weiterhin den atherogenen Prozess (32). Indirekt führen atherogene Adipokine über die herabgesetzte Insulinwirkung zu Lipolyse und Freisetzung von FFAs, die wiederum die eNOS hemmen und die Produktion von LDL fördern (33). Hyperglykämie kann ferner oxidativen Stress hervorrufen, der das Endothel weiter schädigt (32, 33).

### III Wichtige Peptide in Diabetes- und Atherosklerosegenese

Das Zusammenspiel von Adipositas, Inflammation, Insulinresistenz und Atherosklerose ist komplex und soll im Folgenden für die wichtigsten Adipokine und NT-ProBNP kurz dargestellt werden.

**high sensitive C-reaktives Protein (hsCRP):** Als klassisches akute-Phase-Protein wird es hauptsächlich in der Leber produziert und von zirkulierendem Interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$  und Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) reguliert, kann jedoch auch von sich differenzierenden und reifen Adipozyten freigesetzt werden (33). So korrelieren moderat gesteigerte CRP-Werte mit erhöhten BMI- und Bauchumfangswerten (35). Prospektiv angelegte Studien zeigten auch, dass chronisch erhöhte CRP-Werte mit einem gesteigerten Risiko für die Entstehung von DM 2 und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen einhergehen (35, 36). Ob CRP kausal für die Entstehung des DM 2 ist oder Folge koexistierender metabolischer Störungen, wird dabei noch diskutiert (36). Mausmodelle weisen aber auf eine durch CRP herabgesetzte mikrovaskuläre Durchblutung und damit Glukosetransport in die Skelettmuskulatur hin (36, 37). CRP konnte ebenfalls in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen werden (36, 38). Hierbei exprimieren glatte Muskelzellen, Endothelzellen und angelockte Makrophagen lokal das Protein, das seinerseits die Atherosklerose über eNOS-Hemmung und oxidative Modifikation von LDL begünstigt (35).

**Interleukin-6 (IL-6):** Das Zytokin wird u.a. von Fibroblasten, Endothelzellen und Stromazellen des Fettgewebes freigesetzt (39). Obwohl es positiv mit Adipositas und DM 2 korreliert, wird ein möglicher pathomechanistischer Zusammenhang bzgl. Insulinresistenz kontrovers diskutiert (24, 40). Da IL-6 jedoch über JNK1, IKK und NF- $\kappa$ B die Insulinsignalkaskade negativ beeinflussen kann und zudem die CRP-Sekretion triggert, scheint sich eine chronische Erhöhung begünstigend auf periphere Insulinresistenz und Atherosklerose auszuwirken (22).

**Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ):** Vor allem von Makrophagen/Lymphozyten und zu einem geringeren Teil von Adipozyten produziert, setzt TNF- $\alpha$  in Säugetieren die Insulinsensitivität über abnormale Phosphorylierung von IRS-1 herab (24). Auch in humanem Fettgewebe wird von einer Freisetzung des Adipokins berichtet, das Ausmaß der Expression schwankt jedoch je nach Studie erheblich (41-43). Trotzdem scheinen adipöse Diabetiker im Allgemeinen erhöhte Serumspiegel von TNF- $\alpha$  aufzuweisen, was zu ihrem atherosklerotischen Risikoprofil beitragen könnte (22, 24). So konnte in in vivo Experi-

menten der atherogene Effekt von TNF- $\alpha$  durch die Induktion von VCAM-1, ICAM-1 und MCP-1 in Endothel und glatten Muskelzellen nachgewiesen werden (41).

**Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1):** MCP-1 spielt eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung von Makrophagen und T-Lymphozyten in weißem Fettgewebe und wird unter anderem von Adipozyten, Makrophagen, Endothelzellen und glatten Muskelzellen produziert (24, 44-46). Die Frage nach erhöhten Plasmaspiegeln bei Adipösen wird je nach Studie unterschiedlich beantwortet, was u.a. auf den starken Einfluss adipositasassoziierter Komorbiditäten zurückzuführen sein könnte (44). Sell et al konnten allerdings zeigen, dass schon geringe MCP-1-Erhöhen die Insulinwirkkaskade stören und DM 2 somit fördern können (46). MCP-1 scheint ferner bei der Rekrutierung von Makrophagen/Monozyten in den subendothelialen Raum des Blutgefäßes eine Schlüsselrolle zu spielen, was auf eine atherogene Wirkung von MCP-1 hindeutet (32). Dafür spricht auch, dass im Mausmodell in Abwesenheit von MCP-1 bzw. seinem Rezeptor die arterielle Lipidablagerung reduziert werden konnte (47).

**Resistin:** Obwohl bei Säugetieren eine Herunterregulierung des Insulinsignalwegs durch Resistin gezeigt werden konnte, ist dies beim Menschen bislang nur unzureichend gelungen (21). Anders als bei Mäusen wird das Peptid im humanen Organismus hauptsächlich von Monozyten und Makrophagen freigesetzt und korreliert im Vergleich zu anderen Adipokinen weniger stark mit Adipositas und DM 2 (24, 39, 44). Nichtsdestotrotz scheint der Zusammenhang von Hyperresistinämie mit erhöhten CRP-Leveln sowie systemischen Entzündungserkrankungen auf eine systemische Wirkung von Resistin hinzuweisen (44). Die durch Resistin erhöhte Produktion von MCP-1 und VCAM-1 sowie die induzierte glatte Muskelzellproliferation sprechen auch für eine Rolle von Resistin bei der Bildung von atherosklerotischen Läsionen (33). Somit könnte Resistin auch als möglicher Biomarker für Atherosklerose eine Rolle spielen (44).

**Retinol binding protein-4 (RBP-4):** Unter anderem durch Serinphosphorylierung von IRS-1 führt das vornehmlich von Adipozyten und Hepatozyten sezernierte Adipokin zu reduzierter Insulinsensitivität in Muskelzellen (21). Ferner wird die Glukoneogenese in der Leber durch RBP-4 stimuliert und die Expression von GLUT-4-Transportern in Fettgewebe reduziert (21, 24). In zahlreichen Studien konnte die positive Korrelation zwischen Adipositas, Insulinresistenz und erhöhten RBP-4-Plasmaspiegeln nachgewiesen werden (21, 22, 24). Zudem fördert RBP-4 in Endothelzellen die Produktion von

VCAM-1, so dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem Protein und atherosklerotisch bedingten Komorbiditäten angenommen werden kann (24).

**Vaspin:** Über dieses vornehmlich in Fettgewebe, Leber, Magen und (Säugetier-) hypothalamus produzierte Adipokin ist bezüglich seiner Rolle im Glukosemetabolismus bislang wenig bekannt (21, 48). Die Verabreichung von Vaspin in Tierversuchen führte jedoch zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität (21, 22, 49). Ebenso scheinen erhöhte Vaspinblutkonzentrationen vor allem bei Typ 2 Diabetikern und Adipösen nachweisbar zu sein, was die Annahme einer kompensatorisch erhöhten Vaspinkonzentration bei Insulinresistenz nahe legt (21, 50). Jung et al konnten ferner zeigen, dass Vaspin atheroprotektiv auf Gefäßendothelzellen wirken könnte indem es den PI3 (Phosphoinositid-3)-Kinase /Akt-Signalweg hochregulieren (Abb. 1) und FFA-induzierte Apoptose somit verhindern kann (48).

**Leptin:** Freigesetzt von reifen Adipozyten wird Leptin heute als eines der wichtigsten Signalmoleküle für die Regulierung von Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch angesehen (22, 39). Es stimuliert im Hypothalamus appetitzügelnde JAK (Januskinase)-STAT (Signal transducer and activator of transcription)-Signaltransduktionswege und verbessert unabhängig davon die Insulinsensitivität von Leber und Fettgewebe über zentrale und periphere Mechanismen (22). Das Konzept der „Leptinresistenz“ beschreibt die gesteigerte Leptinproduktion von Adipösen ohne adäquate leptinvermittelte Endorganantwort (22, 24, 51). Es ist mit einem verminderten Leptintransport über die Blut-Hirn-Schranke assoziiert (22, 24). Die Folge ist eine exzessive Fettakkumulation in Fettgewebe, Muskel, Leber und Pankreas, wodurch bei Adipösen Insulinsensitivität und –sekretion abnehmen (22). Über die durch Leptin induzierte Expression von MCP-1 und Endothelin 1 in Endothelzellen, eine getriggerte Plättchenaggregation und eine gestörte Vasorelaxation konnten atherogene Eigenschaften nachgewiesen werden (45, 52).

**Adiponektin:** Dieses Adipokin wird vornehmlich von Adipozyten sezerniert und weist anti-inflammatorische Eigenschaften auf (24, 53). Seine Expression wird herunterreguliert durch pro-inflammatorische Adipokine, oxidativen Stress, Hypoxie und andere Konditionen, die im Fettgewebe von Adipösen vorherrschen (54). Adiponektin verbessert über AMPK (AMP-dependent protein kinase) - Aktivierung die Insulinsensitivität, steigert die Fettsäureoxidation und hemmt die hepatische Glukoneogenese (22, 24). Auch wird die Differenzierung von M2-Makrophagen durch Adiponektin gefördert (24, 55). Ferner wirkt Adipokin atheroprotektiv indem es die Expression endothelialer Adhäsionsmolekü-

le (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) moduliert, die Umwandlung von Makrophagen in Schaumzellen behindert und die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen aufhält (39, 45, 56).

**Fibronektin:** Fibronektine sind große Glykoproteine, die wichtige Aufgaben bezüglich Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktion, Zellmigration, Adhäsion, Differenzierung und Apoptose erfüllen (57, 58). Fibronektin kommt als lösliche, von Hepatozyten freigesetzte Form im Plasma und als unlösliche, von Fibroblasten, Makrophagen, Endothel-, Epithelzellen und Präadipozyten produzierte Form in der Extrazellulärmatrix (ECM) vor (57-60). Studien konnten zeigen, dass die unlösliche Form bei diabetesassoziiertter Mikroangiopathie in die Blutbahn ausgeschwemmt wird und die totale Plasmakonzentration damit erhöht (57, 59). Gleichzeitig bedingt die Remodelierung des Fettgewebes bei Adipösen einen Abbau des vorhandenen Fibronektins und Fettzelldifferenzierung (58). Während Präadipozyten beim Schlanken ihre eigene Differenzierung über Fibronektinsynthese hemmen, fällt dieser negative Feedbackmechanismus bei adipositasassoziiertter Fettgewebsakkumulation weg (58, 61). Insulin inhibiert ebenfalls die Fibronektinwirkung im Fettgewebe, so dass ein direkter Zusammenhang zwischen Fibronektin, Adipositas, Hyperinsulinämie und endothelialer Dysfunktion denkbar ist (58).

**NT-ProBNP (N-terminales pro brain natriuretic peptide):** Dieses Peptid ist *kein* Adipokin, soll aber trotzdem hinsichtlich seiner Relevanz im Bereich der Atheroskleroseforschung kurz erörtert werden. Hypertonie begünstigt als klassische Komorbidität der Adipositas Atherosklerose und wird durch Natrium- und Wasserretention und eine gesteigerte RAAS-Aktivierung hervorgerufen (62). Das vom linken Ventrikel freigesetzte NT-ProBNP fördert Diurese und Natriurese und ist im Blut Adipöser inadäquat vermindert (62, 63). Obwohl die für die Verminderung zugrundeliegenden Mechanismen bislang unklar sind, liegt die Vermutung nahe, dass der Verlust des protektiv wirksamen NT-ProBNP zu einer chronischen Erhöhung des Blutdrucks führt (62, 64). Weiterhin konnte ein direkter positiver Effekt von NT-ProBNP auf den Glukosetransport nachgewiesen werden, so dass von einem komplexen Zusammenspiel zwischen niedrigen NT-ProBNP-Konzentrationen, Hypertonie und Insulinresistenz ausgegangen werden kann (63).

## **IV Therapeutische Optionen**

Grundsätzlich stellt eine langfristige Gewichtsreduktion die wichtigste kausale Therapie der Adipositas und assoziierter Komorbiditäten dar und scheint auch den metainflammatorischen Zustand Adipöser zu verbessern (21, 23, 27, 65).

### **1 Konservative Behandlungsmöglichkeiten**

Sie umfassen Lebensstil- und Verhaltensänderungen, darunter vornehmlich die Steigerung der physischen Aktivität und/oder veränderte Essgewohnheiten (65). Eine Vielzahl von Diätprogrammen steht zur Verfügung, deren methodische Ansätze von kohlenhydratarmer, fett-/proteinreicher (z.B. Atkins-Diät) bis fettreduzierter, kohlenhydrat-/ proteinreicher (z.B. low-fat-30-Diät) Ernährung reichen (66). Daneben werden diverse Zwischenformen angeboten (Mischkost-Diät, Trennkost-Diät, Mono-Diät, Weight Watchers, Hollywood-Star-Diät, Formula-Diät) (66, 67). Vielfach soll der gewichtsreduzierende Effekt über eine verminderte Kalorienzufuhr (meist 500-1500 kcal/d) erreicht werden, wobei viele der angebotenen Ernährungsprogramme einseitig sind und langfristig mit Mangelerscheinungen einhergehen können (66-68). Pharmakotherapeutisch wird in Deutschland derzeit nur der Lipasehemmer Orlistat in Verbindung mit einer hypokalorischen Diät empfohlen und zeichnet sich durch ein erhebliches Nebenwirkungsprofil aus (65, 69).

### **2 Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten**

In den letzten Jahren hat sich die bariatrische Chirurgie zu einer weiteren Option der Gewichtsreduktion entwickelt. Sie scheint bezüglich der Gewichts- und Mortalitätsreduktion sowie bezüglich der Besserung von Komorbiditäten konservativen Interventionsarten überlegen zu sein (1, 70). So konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus Adipositaschirurgie und antidiabetischen Medikamenten eine effizientere Einstellung eines Typ 2 Diabetes mellitus (im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie) ermöglicht (71). Ferner kann bariatrische Chirurgie die Entwicklung des Typ 2 Diabetes mellitus verhindern (72). Die Indikation besteht in Deutschland bei Adipösen nach erfolgloser konservativer Therapie und bei einem BMI von  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  oder  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  in Anwesenheit von Komorbiditäten (73).

Grundsätzlich wird dabei zwischen restriktiven und/oder malabsorbierenden Verfahren unterschieden.

## **2.1 Restriktive Verfahren**

Zu ersteren zählt beispielsweise das laparoskopisch eingesetzte Magenband (Abb. 2a), bei dem portvermittelt und reversibel Flüssigkeit in ein Silikonband um die Kardia infundiert werden kann (1, 74). Dadurch entstehen zwei Magenkompartimente dessen proximaler Teil nur mehr 10-15 ml umfasst (1). Damit soll die geringe Menge an Speisebrei bei der Passage der eingeeengten Kardia vagale Afferenzen stimulieren, so dass ein früheres und längeres Sättigungsgefühl resultiert (1, 75).

Die ebenfalls restriktive Schlauchmagenoperation (Sleeve Gastrectomy (SG), Abb.2b) beinhaltet die laparoskopische Resektion der großen Kurvatur und des Magenfundus, so dass ein Restmagenvolumen von 60-100 ml verbleibt (1, 75, 76). Sie wurde ursprünglich nur im Rahmen der BDS/DS (s.u.) durchgeführt, hat sich aber mittlerweile aufgrund des guten Outcomes bei vergleichsweise geringerer Komplikationsrate als alleiniges Operationsverfahren etabliert (1). Neben der Aufnahme von erheblich kleineren Nahrungsmengen werden davon unabhängige Mechanismen für den Gewichtsverlust verantwortlich gemacht (1, 75).

## **2.2 Restriktive Verfahren mit malabsorptiver Komponente**

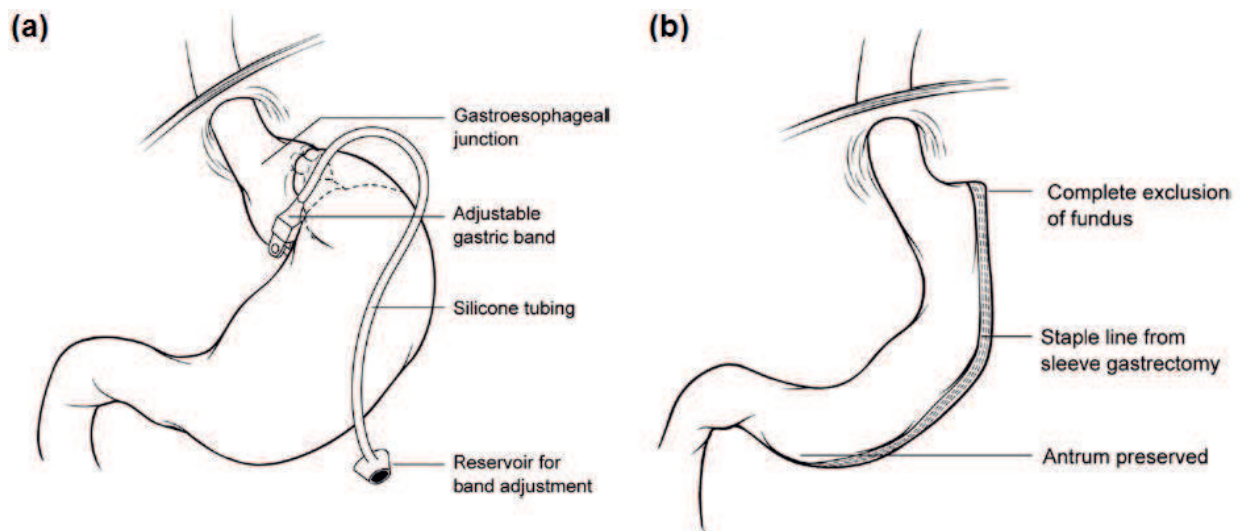
Beim Roux-en-Y Gastric Bypass (Abb. 3a) wird der Magen zunächst laparoskopisch geteilt, so dass ein proximales, 15-20 ml großes Reservoir und ein distales, von der Nahrungspassage unabhängiges Kompartiment entstehen (1, 3). Etwa 15 bis 50 cm distal des Treitz-Ligaments wird das Jejunum durchtrennt und das distale Ende mit dem kleineren Magenreservoir verbunden (alimentary (Roux) limb) (1, 3, 75). Der restliche Magen mit folgenden Organabschnitten wird als Bilio-Pancreatic limb etwa 75 bis 150 cm distal der Gastrojejunostomie als Jejunojejunostomie mit dem alimentary limb verbunden (Abb.3a) (1, 3). Letztlich resultiert somit ein restriktives Verfahren mit malabsorptiver Komponente, welches von Veränderungen gastrointestinaler Hormone begleitet wird (1, 75, 76).

## **2.3 Malabsorptive Verfahren mit restriktiver Komponente**

Die laparoskopische Biliopancreatic Diversion mit Duodenal Switch (BPD/DS, Abb. 3b) beinhaltet eine Sleeve Gastrectomy als ersten Schritt mit einem Restmagenvolumen von 150-250 ml (1). Anschließend werden das (distal des Pylorus durchtrennte) Duodenum und die distalen 250 cm des Ileums miteinander verbunden, bevor eine Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen dem biliopancreatic limb und dem Ileum 100 cm proximal der ileocökalen Klappe folgt (1, 3, 75). Dieses Verfahren ist primär malabsorptiv mit ei-

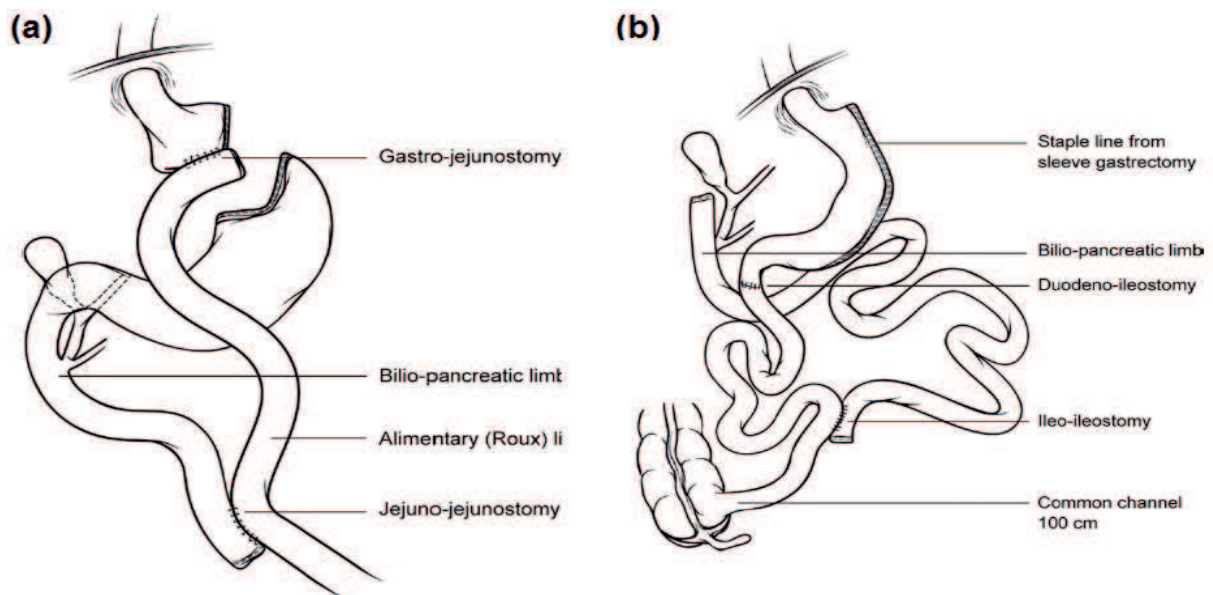
ner geringen restriktiven Komponente, das vor allem bei Patienten mit einem BMI > 50 kg/m<sup>2</sup> eingesetzt wird (1, 75).

Für alle beschriebenen laparoskopischen Verfahren liegt die perioperative Mortalität unter 1 % und die Wahl der jeweiligen Intervention ist von multiplen Faktoren (z.B. BMI, Alter, Komorbiditäten) abhängig (1). Allen Verfahren gemeinsam ist die Wichtigkeit einer engmaschigen postoperativen Betreuung um einen dauerhaften Gewichtsverlust zu gewährleisten und Mangerscheinungen vorzubeugen (1, 75).



**Abb. 2a:** Magenband, entnommen aus (1)

**Abb. 2b:** Schlauchmagen, entnommen aus (1)



**Abb. 3a:** Roux-en-Y Gastric Bypass, entnommen aus (1)

**Abb. 3b:** Biliopancreatic Diversion mit Duodenal Switch, entnommen aus (1)



## **V Fragestellung und Zielsetzung**

In der durchgeführten Studie sollen Ursachen für die Besserung des Glukosestoffwechsels wenige Tage und drei Monate nach Schlauchmagenoperation charakterisiert werden. Dazu wurden bei neun adipösen Typ 2 Diabetikern, die sich einer Schlauchmagen-OP unterzogen, multiple Parameter des Glukosestoffwechsels und verschiedene Inflammationsparameter über einen postoperativen dreimonatigen Zeitraum untersucht. Die Ergebnisse wurden mit Messdaten von vierzehn ebenfalls adipösen Typ 2 Diabetikern im Sinne einer Kontrollgruppe verglichen, die lediglich durch (mit der Schlauchmagengruppe vergleichbare) kalorische Restriktion an Gewicht verloren.

Im Detail sollten im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden:

- 1 ) Verbesserung von Entzündungsparametern im Plasma und inflammatorischer Expressionslevel im subkutanen Fettgewebe nach Gewichtsreduktion
- 2) Verbesserung der Parameter unter 1) in Abhängigkeit von der Interventionsart
- 3) Assoziation der Ergebnisse mit Parametern des Nüchternblutzuckers, des HbA1c, der Insulinsensitivität und der Medikation

In ihrer Gesamtheit sollen die erhobenen Daten zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes mellitus und der Atherosklerose beitragen und damit den zielgerichteten Einsatz konservativer/ diätetischer bzw. chirurgischer Maßnahmen zur Diabetes- und Adipositas therapie fördern.

## **B Material und Methoden**

### **I Material**

#### **Chemikalien**

Agarose, LE	Cambrex Bio Science, Rockland, USA
Albumin Fraktion V proteasefrei	Roth, Karlsruhe, Deutschland
$\beta$ -Mercaptoethanol	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Bromphenolblau	Merck, Darmstadt, Deutschland
DEPC-Wasser	Roth, Karlsruhe, Deutschland
DNA-Marker (100 bp)	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland
dNTP Set (100 mM)	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland
EDTA	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Ethanol absolut ( $C_2H_5OH$ )	Merck, Darmstadt, Deutschland
Ethidiumbromid (1 %)	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Flüssigstickstoff	Linde, München, Deutschland
Glukoselösung 20%	Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland
Glycerin > 98%	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Insuman Rapid 40 I.E./ml	Sanofi Aventis, Frankfurt am Main, Deutschland
Isopropanol (> 99,8 %)	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Isotone Kochsalzlösung 0,9 %	B. Braun, Melsungen, Deutschland
Lidocainhydrochlorid	B. Braun, Melsungen, Deutschland
$^{13}C$ - Natriumacetat	Spectra, Columbia, USA
Roti®- Histofix 4 %	Roth, Karlsruhe, Deutschland
ROX Reference Dye	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland
Schwefelsäure (2 N)	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Tris	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Xylencyanol	Roth, Karlsruhe, Deutschland

#### **Lösungen und Puffer**

Alle Lösungen und Puffer wurden - wenn nicht anders vermerkt - mit bidestilliertem Wasser ( $H_2O_{dd}$ ) hergestellt. Bei fehlender Angabe des pH-Wertes handelt es sich um ein neutrales Milieu.

Ladepuffer DNA 6x	10mM Tris (pH 7,6), 0,03 % (w/v) Bromphenolblau, 0,03% (w/v) Xylencyanol, 60 % (v/v) Glycerin, 60 mM EDTA
PBS 10 x (pH 7,4)	1,37 M NaCl, 26,8 mM KCl, 81 mM Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 14,7 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>
PBS 1x (pH 7,4)	10% (v/v) PBS (10x)
Reagent Diluent (pH 7,4)	10 % (v/v) PBS (10%), 1% (w/v) BSA
TAE 1x	2 % (v/v) TAE (50x)
TAE 50x	2 M Tris, 1 M Eisessig, 0,05 M EDTA

### **Gele**

Agarose-Gel (1%)	Agarose LE in TAE 1x, Ethidiumbromid
------------------	--------------------------------------

### **Kits**

Bei den angewendeten Kits wurde nach Protokoll des Herstellers mit den gelieferten Lösungen und Puffern gearbeitet.

RNase-Free DNase Set	Qiagen, Hilden, Deutschland
RNeasy Mini Kit	Qiagen, Hilden, Deutschland
SuperScript III First-Strand Synthesis System	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland

### **Enzyme**

Bei der Verwendung von Enzymen wurden die vom Hersteller empfohlenen und gelieferten Lösungen und Puffer eingesetzt.

Amplicon Gold <sup>®</sup> DNA Polymerase (5U/μl)	Applied Biosystems, Carlsbad, USA
Deoxyribonuclease I, Amplification Grade (1U/μl)	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland
Taq DNA Polymerase, recombinant (5 U/μl)	Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland

### **PCR- Primer** (Eurofins MWG Operon, Ebersberg)

Primer	Sequenz (5'-3')
GAPDH (hm) forward	agggctgctttaactctggt
GAPDH (hm) reverse	ccccacttgatttggagga

**TaqMan® Gene Expression Assays** (Applied Biosystems, Carlsbad, USA)

Zielgen (human)	Referenz-Sequenz	Bestellnummer
TNF alpha	NM_000594.2	Hs00174128_m1
MCP-1	NM_002982.3	Hs00234140_m1
IL-6	NM_000600.3	Hs00985639_m1
Leptin	NM_000230.2	Hs00174877_m1
Resistin	NM_001193374.1	Hs00220767_m1
FN1 Fibronektin	NM_002026.2	Hs00365052_m1
Adiponektin	NM_001177800.1	Hs00605917_m1
RBP4	NM_006744.3	Hs00198830_m1
Vaspin (Serpina12)	NM_173850.2	Hs00545180_m1

**LightCycler Primer Sets** (Applied Biosystems, Carlsbad, USA)

Zielgen	Referenzsequenz	Bestellnummer
β-Aktin	NM_001101.2	4333762T

**ELISA**

Das Protein hsCRP wurde in der klinischen Chemie des Klinikums gemessen. Es wurde stets mit Elisa Kits für humane Plasmaproben gearbeitet.

Parameter	Hersteller	Bestellnummer
TNF-a ultrasensitive	R&D Quantikine	KHC3014
Leptin	R&D Quantikine	DLE00
MCP-1/ CCL2	R&D Quantikine	DCP00
Adiponektin	R&D Quantikine	DRP300
Resistin	R&D Quantikine	DRSN00
Fibronektin	Abcam	AB108848
NT-ProBNP	antikoerper-online	ABIN415013
Vaspin	Biovendor	RD191097200R
RBP4	R&D Quantikine	DRB400
IL6 high sensitive	R&D Quantikine	HS600B

## **Computerprogramme & Web Tools**

Excel 2010	Microsoft Corporation, Redmond, USA
EndNoteX7	Thomson Reuters, Philadelphia, USA
GraphPad Prism	GraphPad Software, San Diego, USA
Magellan™ 2 Data Analysis	Tecan, Crailsheim, Deutschland
Prodi® 5.8	Nutri-Science, Hausach, Deutschland
Word 2010	Microsoft Corporation, Redmond, USA

## **Geräte**

Bio Photometer plus	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Blutzuckermessgerät Contour®	Bayer Consumer Care, Basel, Schweiz
EKG	Siemens, München, Deutschland
Elektrophoresekammer	C.B.S. Scientific Company, Del Mar/San Diego, USA
Electrophoresis power supply	Consort, Turnhout, Belgien
Mastercycler® ep Realplex	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Microprocessor pH Meter	Hanna Instruments, Bedfordshire, England
MultiDoc-It™ Imaging System	UVP, Cambridge, England
PXE 0,2 Thermal Cycler	Thermo Electron Corporation, Dreieich, Deutschland
Sunrise™ ELISA-Reader	Tecan, Crailsheim, Deutschland

## **Zentrifugen**

Heraeus Pico 17	Thermo Electron Corporation, Dreieich, Deutschland
Mikro 200R	Hettich, Tuttlingen, Deutschland

## **Waagen**

TE 412	Sartorius, Göttingen, Deutschland
--------	-----------------------------------

## **Verbrauchsmaterial /Sonstiges**

3-Wege-Hahn	B. Braun, Melsungen, Deutschland
3-Wege-Hahn mit Verlängerung	Smiths Medical Deutschland GmbH, Grasbrunn, Deutschland
Biopsiehandy (14G)	Somatex, Teltow, Deutschland
Contour Sensoren zur Blutzuckermessung	Bayer Consumer Care, Basel, Schweiz
Diben® Drink	Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland

Duran Bechergläser	VWR, Bruchsal, Deutschland
EDTA-, Serum-, Na-Citrat Röhrchen	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
Einmalspritzen 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml	BD, Heidelberg, Deutschland
Einwegskalpell Nr. 11	Feather, Osaka, Japan
Formula-Produkte	Precon, Darmstadt, Deutschland
Heatsealing Film	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Infusionspumpe	Alaris von CareFusion Corporation, San Diego, USA
Infusionssystem	Codan, Lensahn, Deutschland
Kanüle 19G, 20G	BD, Heidelberg, Deutschland
Mandrain 16G,18G,20G	B. Braun, Melsungen, Deutschland
Opsite i.v. 3000 Pflaster	Smith & Nephew, Hamburg, Deutschland
PCR-Softtubes 0,5 ml	Biozym, Hessisch Oldendorf, Deutschland
Perfusorspritze (50 ml)	BD, Heidelberg, Deutschland
Pipettenspitzen	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Reaktionsgefäße 1,5 ml, 2 ml	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Safelock tubes 1,5 ml	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Spritzenpumpe (Perfusor)	Alaris von CareFusion Corporation, San Diego, USA
Sterile Abdecktücher	Sengewald, Rohrdorf-Thansau, Deutschland
Steri Strips	3M Healthcare, Neuss, Deutschland
Stößel 1,5 ml	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Twin.tec PCR plate 96, skirted	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
UVette 220-1600 nm	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Verweilkanülen 16G, 18G, 20G	B. Braun, Melsungen, Deutschland
Zentrifugenröhrchen 15 ml, 50ml	Techno Plastic Products AG, Trasadingen, Schweiz

## II Methoden

### 1 Klinisch - experimenteller Teil

#### 1.1 Studiendesign und - teilnehmer

Bei der vorgestellten Studie handelt es sich um eine von der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) drittmittelfinanzierte, kontrollierte, prospektive und monozentrische Studie. Sie wurde an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Ludwig-Maximilians-Universität München in Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Klinik Großhadern und der Chirurgischen Klinik München - Bogenhausen durchgeführt. Die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München stimmte der Durchführung zu und alle Probanden erklärten ihr Einverständnis zu der Teilnahme und den damit verbundenen Untersuchungen schriftlich. Eine Probandenversicherung sowie eine Wegeversicherung wurden für alle Studienteilnehmer abgeschlossen. Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme können Tabelle 1 entnommen werden.

**Tab. 1:** Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnahme

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnostizierter DM 2</li><li>• Adipositas Grad III (BMI <math>\geq 40</math>)</li><li>• Alter 18 - 65 Jahre</li><li>• Schriftliche Einverständniserklärung</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Erstdiagnose DM 2 <math>\geq 10</math> Jahre</li><li>• Nüchtern glukose <math>&gt; 200</math> mg/dl, HbA1c <math>&gt; 10</math> %</li><li>• Intensivierte Insulintherapie ohne ICT-Schulung</li><li>• Thiazolidinedionen-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate</li><li>• Typ 1 Diabetes mellitus</li><li>• Alkohol- (Frauen <math>&gt; 70</math> g/Woche, Männer <math>&gt; 140</math> g/Woche) oder Drogenabusus</li><li>• Lebererkrankungen (Ausnahme: NAFLD)</li><li>• Niereninsuffizienz (GFR <math>&lt; 50</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li><li>• Herzinsuffizienz <math>&gt; \text{NYHA I}</math></li><li>• Unkontrollierte Schilddrüsen - oder andere endokrine Erkrankung</li><li>• Schwangerschaft</li><li>• Akute/chronische inflammatorische Erkrankung</li><li>• Maligne Erkrankung</li><li>• Anämie (Frauen Hb <math>&lt; 12</math> g/dl, Männer <math>&lt; 14</math> g/dl)</li><li>• Gerinnungshemmende Medikation (Ausnahme: ASS 100 mg)</li></ul>

## 1.2 Ablauf und Visiten

Der Ablauf der Studie ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Prinzipiell durchlief jeder Proband beider Gruppen nach einem Screening einen Studienblock von ca. 3,5 Monaten inklusive der Intervention und drei Visiten. Während des Screenings wurde die Eignung bezüglich der Studienteilnahme entsprechend der Kriterien aus Tabelle 1 festgestellt. Nach Aufklärung über Studienzweck und – ablauf sowie Nutzen und Risiken für den Probanden erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung der Betroffenen. Ferner wurden eine (ernährungsspezifische) Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme und EKG durchgeführt. Die Probanden wurden dazu angehalten bis Visite 1 sowie zwischen Visite 1 und Operation/Beginn der Diät ihre bisherige Ernährung und körperliche Aktivität beizubehalten. Damit sollte eine vorzeitige Gewichtsveränderung ( $> \pm 2$  kg) verhindert werden. Etwa 14 Tage vor Intervention fand die dreitägige Visite 1 und 8 - 14 Tage bzw. 3 Monate nach OP/Diät die zweitägigen Visiten 2 und 3 statt. Alle Visiten ähnelten sich in ihrem Grundaufbau:

Tag 1: Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme, hyperglykämischer Clamp mit konsekutivem semisoliden Mahlzeitentest (s. B II, 1.4), Bestimmung von Hunger-/Sättigungsgefühl mittels visueller Analogskala und Messung der Magenentleerungszeit

Tag 2: subkutane Fettgewebsbiopsie, hyperinsulinämischer – euglykämischer Clamp (s. B II, 1.4)

Tag 3 (nur Visite 1) hyperglykämischer Clamp ohne Mahlzeitentest

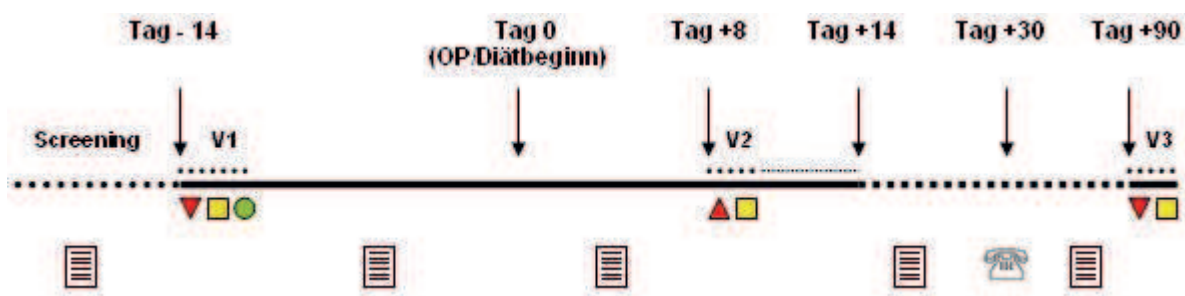
Um die orale Belastung kurz nach der Schlauchmagenoperation möglichst gering zu halten und die Vergleichbarkeit der Versuchstage zu bewahren wurde bei allen Studienteilnehmern bei Visite 2 auf den Mahlzeitentest verzichtet.

Probanden, die mit oralen Antidiabetika eingestellt waren, setzten ihre Medikamente jeweils eine Woche vor jeder Visite ab. Inkretinmimetika und DPP-IV-Inhibitoren wurden für mindestens vier Wochen vor und während der gesamten Studienteilnahme pausiert. Langwirksame Insulinpräparate sollten mindestens 24 Stunden vor den Visiten nicht mehr eingenommen werden. Insulinpflichtige, in der Durchführung einer intensivierten Insulintherapie geschulte Typ 2 Diabetiker durften sich am Tag vor den Experimenten nur noch kurzwirksame Insuline spritzen. Weitere Medikamente zur Therapie von Komorbiditäten wurden unverändert weiter eingenommen.

Um eine Stoffwechseldekompensation zu vermeiden wurden die Studienteilnehmer angehalten in Abhängigkeit von ihren regelmäßig gemessenen Blutzuckerwerten unmittelbar vor den Versuchstagen (48 h) auf den Konsum von kurzkettigen, schnell resorbier-



baren Kohlenhydraten zu verzichten. Bei Nüchternblutzuckerwerten > 200 mg/dl während der Medikamentenumstellung sollte umgehend der Prüfarzt informiert werden. Um diätetische Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen während der Studie zu erreichen wurden die Probanden darum gebeten, vor und nach Visite 1 (=EP 1 und 2), während der stationären Diät/zwischen OP und Visite 2 (= EP 3) und ca. 20 bzw. 80 Tage nach Intervention (= EP 4 und 5) 4 - Tages - Ernährungsprotokolle (EP) auszufüllen. Vor der jeweiligen Intervention wurden somit jeweils zwei Ernährungsprotokolle ausgefüllt (EP 1 und 2), was einer erhöhten Genauigkeit der Nahrungsaufnahme diene. Analog wurden im häuslichen Umfeld ebenfalls jeweils zwei Protokolle ausgefüllt (EP 4 und 5). Zusätzlich wurde nach 30 Tagen eine Telefonvisite durchgeführt. Die Nährstoffzusammensetzung wurde mittels Prodi Software Version 5.8 (Nutri-Science) erfasst. Als diätetische Non-Compliance wurde eine Abweichung von der vorgegebenen Kalorienmenge oder Nährstoffzusammensetzung von mindestens 20 % festgelegt.



**Abb. 4:** schematischer Studienablauf

V1= Visite 1, V2= Visite 2, V3= Visite 3, ▼ = Tag 1 = hyperglykämischer Clamp mit Mahlzeitentest ▲ = Tag 1 = hyperglykämischer Clamp (verkürzt) ohne Mahlzeitentest, ■ = Tag 2 = Fettgewebsbiopsie + hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp, ● = Tag 3 = hyperglykämischer Clamp ohne Mahlzeitentest  
 [Dokumentensymbol] = Ernährungsprotokoll, [Telefonsymbol] = Telefonvisite

## 1.3 Schlauchmagenoperation und Diät

### 1.3.1 Schlauchmagengruppe

Die Schlauchmagenoperation wurde nach Genehmigung durch die jeweilige Krankenkasse in der Chirurgischen Klinik München-Bogenhausen oder im Klinikum Großhadern in der unter A, IV Therapeutische Optionen, 2.1 restriktive Verfahren beschriebenen Weise durchgeführt.

Bei komplikationslosem Verlauf der Schlauchmagenoperation erhielten die Patienten am Tag der Operation und den darauffolgenden zwei Tagen nur schluckweise Wasser oder Tee. Am postoperativen Tag 3 begann der Kostaufbau mit ca. 300 kcal/d. Ab Tag 4 erfolgte eine mit Proteinpulver und Trinknahrung angereicherte Diät mit ca. 500 -

600 kcal/d bis zu Tag 14. Die durchschnittliche Nährwertzusammensetzung der Nahrung sollte dabei bei 30% Eiweiß, 30% Fett und 40 % Kohlenhydrate liegen. Nach Tag 14 wurde die Kalorienzufuhr langsam auf 1400 kcal/d (20% Eiweiß, 30 % Fett, 50 % Kohlenhydrate) erhöht.

Um Veränderungen des Glukosemetabolismus und deren Ursachen möglichst kurzzeitig nach Schlauchmagenoperation erfassen zu können, fand Visite 2 zwischen den postoperativen Tagen 8 und 14 statt. Der genaue Termin richtete sich dabei nach der gesundheitlichen Verfassung des einzelnen Probanden.

### **1.3.2 Diätgruppe**

Etwa 8 Tage vor Visite 2 wurden geeignete Studienteilnehmer stationär in der Medizinischen Klinik II des Klinikums Großhadern aufgenommen. Dies sollte eine Diät ermöglichen, deren Kalorienmenge und Nährwertrelation dem Nahrungsaufbau nach Schlauchmagenoperation entspricht. Somit wurde in den ersten drei Tagen nur Wasser und/oder ungesüßter Tee im Sinne einer Nulldiät verabreicht, ab Tag 4 folgte ein niedrigkalorischer Kostaufbau mittels Diben Drink (300 kcal/d, Tag 4) oder Formula-Produkten (700 kcal/d, Tag 5-8). An den Tagen 9 und 10 fand Visite 2 statt. Probanden mit niedrigen Blutzuckerwerten in der Beobachtungszeit nach dem Clamp mussten zur Stabilisierung kohlenhydratreiche Lebensmittel (Vollkornbrot, Banane) oder eine Vollkost verzehren. Unmittelbar nach Visite 2 führten die Studienteilnehmer eine niedrigkalorische Diät (1400 kcal/d, 50% Kohlenhydrate, 30 % Fett, 20 % Eiweiß) für die nächsten 2,5 Monate fort. Dazu erhielten sie schon während der stationären Diät eine ausführliche Ernährungsberatung und Ernährungspläne mit Koch-/Backrezepten.

### **1.4 hyperglykämischer und hyperinsulinämisch - euglykämischer Clamp**

Die im Rahmen der Visiten durchgeführten Clampuntersuchungen beruhen auf dem von deFronzo et al. (77) ent- und weiterentwickeltem Versuchsaufbau. Die Probanden erschienen zu jeder Untersuchung nach einer 12-stündigen Nüchternperiode und ohne Einnahme ihrer blutzuckersenkenden Medikamente/ Insulingabe. An beiden Armen wurden Venenverweilkanülen für Blutabnahmen und Glukoseinfusionen angelegt. Zusätzlich wurde das Blut am Arm der Blutabnahme nach der heated-hand-Technik unter Zuhilfenahme eines Biothermostats und durch Erwärmung auf 40°C arterialisiert. Bei jedem Clampversuch wurde der Blutdruck in regelmäßigen Abständen gemessen. Vor jeder Visite wurde ein kleines Blutbild angefertigt sowie Gerinnung, Elektrolyte und Nüchternblutzucker erfasst, der HbA1c-Wert wurde zu den Visiten 1 und 3 bestimmt.

Ferner unterzogen sich weibliche prämenopausale Probandinnen zu Beginn jeder Visite einem Schwangerschaftstest. Die Glukoseausscheidung wurde nur während der hyperglykämischen Clamps festgehalten.

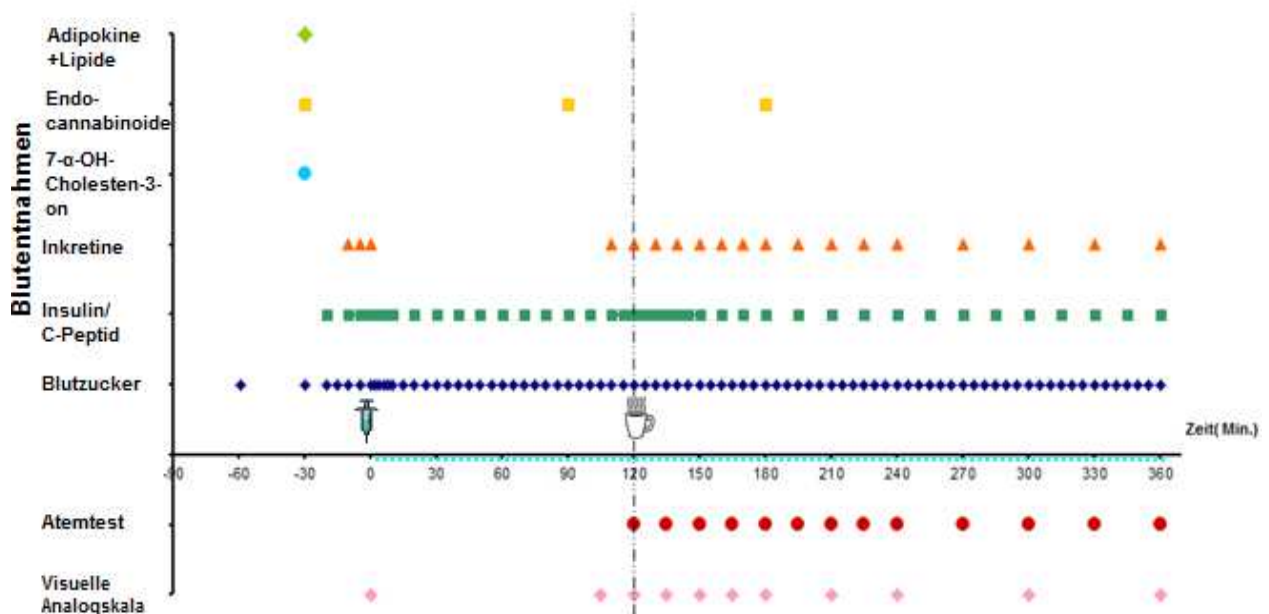
#### **1.4.1 Hyperglykämischer Clamp**

Der hyperglykämische Clamp (HGC) ermöglicht die Bestimmung der nahrungsunabhängigen Insulinsekretion. Die angewendete Kombination mit einem Mahlzeitentest erlaubt darüber hinaus die Abschätzung des Inkretineffekts, also die darmhormonstimulierte postprandiale Freisetzung von Insulin.

Zu Beginn des durchgeführten Clamp wurde ein Bolus von 20% - iger Glukoselösung ( $\text{Bolusdosis} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Anstieg der Glukosekonzentration (mg/dl)} \times 1,5$ ) intravenös verabreicht, so dass der Blutzucker auf 100 mg/dl über den gemittelten Nüchternblutzuckerwert stieg. Anschließend wurde unter 20% - iger Glukoseinfusion die Blutglukosekonzentration auf selbigem hyperglykämischen Wert stabilisiert und über 120 Minuten konstant gehalten. Um dies zu erreichen wurden alle fünf Minuten etwa 100 µl Blut entnommen. Dessen Blutzuckerwert wurde in Doppelbestimmung mittels Contour® (Bayer Consumer Care) Blutzuckermessgerät am Probandenbett gemessen. Die Glukoseinfusionsrate wurde dann anhand des Blutzuckermittelwerts manuell angepasst. Unter Konstanthaltung der Hyperglykämie wurde den Probanden nach 120 Minuten im Sinne eines semisoliden Mahlzeitentests eine Testmahlzeit bestehend aus 20% Eiweiß, 40% Fett, 40% Kohlenhydraten verabreicht. Dieser diente der Erfassung des Inkretineffekts. Dem dickflüssigen Getränk wurde 100 mg  $^{13}\text{C}$ - Natriumacetat zugesetzt, das im Magen nur geringfügig resorbiert und nach Aufnahme im Darm schnell verstoffwechselt wird. Das dabei freigesetzte  $^{13}\text{CO}_2$  wurde in der Atemluft nachgewiesen und ließ Rückschlüsse auf die Magenentleerungszeit zu. Hierfür wurden die Probanden gebeten zu ausgewählten Zeitpunkten vorbereitete Atembeutel aufzublasen (Atemtest). Darüber hinaus wurden Hunger- und Sättigungsgefühl, Druck-/ Völlegefühl und Übelkeit mittels visueller Analogskala erfasst.

Wie beschrieben wurde Versuchstag 1, Visite 2 nach 120 Minuten vor Einnahme der Testmahlzeit beendet. Bei Versuchstag 3, Visite 1 handelte es sich um einen prolongierten hyperglykämischen Clamp über 360 Minuten ohne Mahlzeitentest, der der Erfassung eines Insulinanstiegs abhängig von der Hyperglykämie aber unabhängig vom Inkretineffekt diente.

Die Zeitpunkte der Blutabnahme von Insulin/C-Peptid, Inkretinen (GLP-1, GIP), Sättigungshormonen (Ghrelin, PYY, CCK, Oxyntomodulin), Gallensäurestoffwechselparametern (7- $\alpha$ -OH-Cholesten-3-on), Endocannabinoiden, Adipokinen und Lipiden sowie die zeitliche Durchführung von Atemtests und die Verwendung visueller Analogskalen können nachstehender Abbildung 5 entnommen werden.



**Abb. 5:** Zeitlicher Ablauf des hyperglykämischen Clamps mit semisolidem Mahlzeitentest; = Glukosebolus; = semisolider Mahlzeitentest, ... = Glukoseinfusion

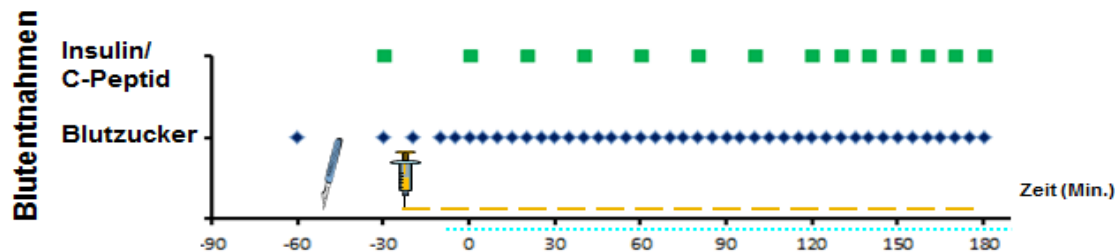
#### 1.4.2 Hyperinsulinämisch- euglykämischer Clamp mit Fettgewebsbiopsie

Der hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp (EGC) stellt den Goldstandard zur Erfassung von peripherer Insulinresistenz und – sensitivität dar.

Im Vorfeld des Clamps wurde eine subkutane Fettgewebsbiopsie durchgeführt. Dazu wurden in der Periumbilikalregion bei lokaler Anästhesie kleine Mengen Fettgewebe mit Hilfe einer Einweg-Biopsienadel (Biopsie-Handy der Firma Somatex) entnommen. Die Fettstanzen zur Bestimmung von Inflamationsparametern wurden anschließend sofort in Eppendorf-Gefäße überführt und in flüssigem Stickstoff eingefroren. Proben für die Histologie wurden in 4% Histofix konserviert.

Im Anschluss erfolgte der hyperinsulinämisch-euglykämische Clampversuch. Funktionsfähige Venenverweilkanülen vom Vortag wurden weiterverwendet. In Abhängigkeit vom Nüchternblutzuckerwert konnte ein Insulinbolus (2, 4 oder 6 U Altinsulin (40 U/ml)) gegeben werden. Ferner erfolgte eine 180 – minütige Insulin- (1,5 mU Altinsulin/kg/min) und 20% - Glukoseinfusion, so dass ein euglykämischer steady state (90 mg/dl) erreicht

wurde. Die von der jeweiligen Insulinsensitivität abhängige Glukoseinfusionsrate konnte wieder manuell angepasst werden und richtete sich nach den am Patientenbett gemessenen Blutzuckerwerten. Die Zeitpunkte der Insulinmessung werden aus Abbildung 6 ersichtlich.



**Abb. 6:** zeitlicher Ablauf des hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamps

 = Insulinbolus,  = subkutane Fettgewebsbiospie,  = Insulininfusion,  = Glukoseinfusion

## 2. Laborexperimenteller Teil

### 2.1 Elisa und photometrische Messmethode

Bei einem Elisa (enzyme linked immunosorbent assay) handelt es sich um ein immunologisches Nachweisverfahren, basierend auf einer enzymatischen Farbreaktion.

Im Detail folgten die durchgeführten Experimente dem Versuchsaufbau eines sog.

Sandwich-Elisa nach Angabe des jeweiligen Herstellers. Die photometrische Messung erfolgte am Sunrise<sup>TM</sup> Microplate Reader der Firma Tecan.

### 2.2 Polymerasekettenreaktion

Im Rahmen der Polymerasekettenreaktion (PCR) ist es möglich spezifische Sequenzen der DNA in vitro nachzuweisen und zu amplifizieren. Um Kontamination zu vermeiden wurden bei allen durchgeführten PCR-Reaktionen sterile Pipettenspitzen und Reaktionsgefäße sowie deionisiertes Wasser verwendet. Eine Reagenzienkontrolle (Wasserkontrolle) wurde stets mitgeführt.

#### 2.2.1 RNA-Extraktion inklusive DNase-Verdau

Um die Expression verschiedener Inflammationsparameter quantifizieren zu können, ist es notwendig, die RNA entsprechender Gene zu isolieren. Grundlage dafür ist die Annahme, dass nur RNA vorliegt, wenn der entsprechende DNA-Abschnitt transkribiert wird und das Gen somit aktiv ist. Die Extraktion erfolgte unter Zuhilfenahme des Qiagen RNeasy Mini Kits, der DNase Verdau mit dem RNase-Free DNase Set vom Hersteller Qiagen. Reagenzien, Materialien und Protokoll sind daher diesen Kits entnommen.

### 2.2.2 Reverse Transkription - PCR (RT - PCR)

Da RNA nicht als Template für die DNA-Polymerase fungieren kann, muss sie vorab in cDNA (copy DNA) umgeschrieben werden (reverse Transkription).

Dies erfolgte unter Verwendung des SuperScript III First-Strand Synthesis System for RT-PCR des Herstellers Invitrogen. Die reverse Transkription wurde dabei mit einer PCR zur Vervielfältigung der cDNA kombiniert. Ansatz 1 diente dabei der RNA-Denaturierung und ist Tabelle 2 zu entnehmen. Da die isolierte RNA-Konzentration aus dem Biopsiefett sehr gering war entsprachen 8 µl der maximal verfügbaren RNA-Menge. Nach 5-minütiger Inkubation bei 65°C und Abkühlung für 1 Minute auf Eis wurde der zweite Ansatz hinzugefügt, dessen Komponenten in Tabelle 3 aufgeführt sind. Anschließend wurde das PCR Programm RHRT wie in Tabelle 4 angegeben gestartet.

**Tab. 2:** Reaktionsansatz (einfach) zur RNA-Denaturierung

DNase verdaute RNA Probe	8 µl
Random Hexamer Primer	1 µl
dNTP's (10 mM)	1 µl
<hr/>	
Σ 10 µl	

**Tab. 3:** Reaktionsansatz (einfach) für cDNA Synthese Mix

10 x RT Buffer	2 µl
MgCl <sub>2</sub> (25mM)	4 µl
DTT (0,1 M)	2 µl
RNaseOUT	1 µl
SuperScript III RT	0,5 µl
DEPC treated water	0,5 µl
<hr/>	
Σ 10 µl	

**Tab. 4:** PCR Programm der reversen Transkription in PCR Thermocycler

Temperatur	Dauer	Schritt
25 °C	10 Min.	Annealing
50 °C	50 Min.	cDNA Synthese
85 °C	5 Min.	Termination
4 °C	∞	Ende

### 2.2.3 qualitative PCR

Zum Nachweis einer erfolgreichen Umschreibung von DNase verdauter RNA in cDNA wurde eine qualitative PCR durchgeführt. Als Referenz wurde humanes GAPDH (Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase) festgelegt. Verwendet wurden die Taq DNA Polymerase (recombinant, 5U/μl) der Firma Invitrogen und die im Kit enthaltenen Reagenzien (Tab. 5). Das PCR-Programm wurde im PXE 0,2 Thermal Cycler (Thermo Electron Corporation) durchgeführt und kann Tabelle 6 entnommen werden.

**Tab. 5:** Reaktionsansatz (einfach) für Standard-PCR (Kontroll-GAPDH)

10x PCR buffer	2 μl
dNTP mix (10mM)	0,4 μl
MgCl <sub>2</sub> (50mM)	0,6 μl
Primer for	1 μl
Primer rev	1 μl
Template cDNA	1 μl
Taq DNA Polymerase (5U/μl)	0,2 μl
ddH <sub>2</sub> O	14 μl
Σ 20 μl	

**Tab. 6:** PCR-Programm für Standard-PCR (Kontroll-GAPDH)

Temperatur	Dauer	Schritt	Zyklen
94 °C	3 Min.	Initialisierung	
94 °C	45 Sek.	Denaturierung	} 35-40
55 °C	30 Sek.	Hybridisierung	
72 °C	1 Min.	Elongation	
72 °C	10 Min.	Finale Elongation	
4 °C	∞	Ende	

Um das GAPDH-PCR-Produkt sichtbar zu machen und Kontamination der Proben während RNA-Extraktion und Umschreibung auszuschließen, wurde eine Agarosegel-Elektrophorese durchgeführt. Dabei wurde 1%-iges Agarosegel mit einem 1fach TAE-Puffer gemischt und anschließend mit 0,3 µg/ml Ethidiumbromid (1%) versetzt. Die Flüssigkeit wurde in die Elektrophoresekammer gegossen. Je 20 µl der GAPDH-Proben und der Negativ-Kontrollen wurden mit je 4 µl eines 6-fach Ladepuffers versehen und zusammen mit einem 100 bp Marker in die Taschen des abgekühlten Gels gefüllt. Das Gel wurde nach der Elektrophorese mittels MultiDoc-IT™ Imaging System abfotografiert. Die Kontrollen waren stets negativ und GAPDH bei 635 bp erkennbar.

#### 2.2.4 quantitative Real-Time PCR (qRT- PCR)

Die quantitative Real-Time PCR beruht generell auf dem Prinzip der qualitativen PCR, ermöglicht jedoch darüber hinaus die Quantifizierung der durch PCR amplifizierten cDNA-Menge in Echtzeit. Bei den durchgeführten qRT-PCR's wurden sowohl fertige TaqMan gene Expression Assays (GEA) des Herstellers Applied Biosystems als auch separat vorliegende Primer und Sonden verwendet. Die Reaktionsansätze und die Komponenten des TaqManPCR Mastermix können Tabelle 7, Tabelle 8 und Tabelle 9 entnommen werden. Um Unterschiede in der eingesetzten cDNA-Menge und der qRT-PCR-Effizienz auszugleichen wurde humanes  $\beta$ -Actin als Referenzgen (housekeeping gene) mitgeführt. Die Proben und der Negativwert wurden stets in Doppelbestimmung gemessen. Die qRT-PCR erfolgte in versiegelten 96-well Platten im Mastercycler® ep Realplex der Firma Eppendorf und folgte dem in Tabelle 10 aufgeführten Programm. Die Analyse der Daten erfolgte mittels der Mastercycler ep Realplex Software. Die CT Werte wurden manuell anhand der gemessenen Emissionen festgelegt. Für die Berech-



nung der relativen Expression fand die vergleichende delta delta CT-Methode ( $2^{-\Delta\Delta CT}$ -Methode) Anwendung.

**Tab. 7:** Reaktionsansatz (einfach) für qRT-PCR, Primerpaar und Sonde separat

	Konzentration	Volumen
forward Primer (25µM)	1 µM	1 µl
reverse Primer (25 µM) (10mM)	1 µM	1 µl
Sonden (10µM)	0,4 µM	1 µl
TaqMan PCR Mastermix (2x)	1 x	12,5 µl
Steriles deionisiertes Wasser		8,5 µl
cDNA		1 µl
		Σ 25 µl

**Tab. 8:** Reaktionsansatz (einfach) für qRT-PCR, vorgefertigter TaqMan gene Expression Assay

	Konzentration	Volumen
TaqMan gene Expression Assay	1 x	1,25 µl
TaqMan PCR Mastermix (2x)	1 x	12,5 µl
Steriles deionisiertes Wasser		10,25 µl
cDNA		1 µl
		Σ 25 µl

**Tab. 9:** Zusammensetzung des 2x TaqMan PCR Mastermix

10x PCR Gold Puffer	1000 µl
MgCl <sub>2</sub> (25 mM)	600 µl
dNTP's (10mM)	200 µl
ROX	200 µl
AmpliTaqGold (5U/µl)	50 µl
DEPC	2950 µl
	Σ 5000 µl

**Tab. 10:** PCR Programm für qRT-PCR

Temperatur	Dauer	Schritt	Zyklen
95 °C	10 Min.	Aktivierung Ampli- Taq Gold	} 40
95 °C	15 Sek.	Denaturierung	
60 °C	60 Sek.	Elongation	
4 °C			

### 3 Histologie

Die immunhistologische Untersuchung der in Formalin konservierten subkutanen Fettgewebsbiopsien erfolgte durch Fr. Dr. Sabine Reu im Pathologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München. Untersucht wurden die Proben auf CD 68-Positivität (allgemeiner Makrophagenmarker) sowie CD 163- und IL10-Positivität (M2-Makrophagenmarker).

### 4 statistische Auswertung der Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels GraphPad Prism 5 und Microsoft Excel 2010. Die Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  SEM dargestellt. Die Basisdaten aus beiden Gruppen wurden mittels ungepaartem t-test verglichen. Ein gepaarter t-test wurde durchgeführt, wenn Unterschiede zwischen Messwerten von zwei verschiedenen Zeitpunkten (Visite 1 und Visite 3) in der jeweiligen Gruppe analysiert werden sollten. Eine One-Way ANOVA wurde durchgeführt um Veränderungen von Parametern zu untersuchen, die zu drei verschiedenen Zeitpunkten (Visite 1, Visite 2, Visite 3) in der jeweiligen Gruppe erhoben wurden. Eine Two-Way ANOVA wurde verwendet um den Effekt von Intervention und Zeit auf den jeweiligen interessierenden Parameter zu eruieren und die Gruppen dahingehend zu vergleichen. Der prozentuale BMI-Verlust wurde mit dem prozentualen Plasmaleptinverlust mittels Pearson-Korrelationskoeffizienten korreliert. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ( $p=0,05$ ) festgelegt.

## C Ergebnisse

### I Basisdaten der Studienteilnehmer

Die Basisdaten der eingeschlossenen Typ 2 Diabetiker können Tabelle 11 entnommen werden. Von den initial zehn eingeschlossenen Probanden der Schlauchmagengruppe schlossen neun die Studie ab, eine Probandin musste aufgrund postoperativer Komplikationen zu Visite 2 abbrechen. Eine weitere Probandin nahm nicht am hyperinsulinä-misch-euglykämischen Clamp von Visite 3, Tag 2 teil, die Fettgewebsbiopsie wurde allerdings durchgeführt. In der Kontrollgruppe nahmen zunächst 15 Typ 2 - Diabetiker an der Diät und den Versuchstagen teil, ein Proband wurde im Verlauf wegen Non-Compliance ausgeschlossen. Drei der Diätprobanden wiesen eine Grad II Adipositas ( $35 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 40 \text{ kg/m}^2$ ) zu Visite 1 auf, alle anderen Studienteilnehmer eine Grad III Adipositas ( $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ). Gemäß IDF-Definition hatten alle Probanden zentrale Adipositas (Taillenumfang  $> 80 \text{ cm}$  bei Frauen,  $> 94 \text{ cm}$  bei Männern). Die durchschnittlichen HbA1c-Werte zu Visite 1 waren mit  $7,0 \pm 0,2 \%$  (Schlauchmagengruppe) und  $6,7 \pm 0,3 \%$  (Diätgruppe) vergleichbar. Auch die durchschnittlichen Nüchternblutglukosewerte und die mittlere Diabetesdauer wichen in beiden Gruppen mit  $149,4 \pm 12,8 \text{ mg/dl}$  bei  $7,8 \pm 1,9$  Jahren (Schlauchmagengruppe) sowie  $131,7 \pm 6,0 \text{ mg/dl}$  bei  $5,6 \pm 2,9$  Jahren (Diätgruppe) nicht signifikant voneinander ab. In der Diätgruppe wurde der DM 2 bei zwei Probanden (vor der Studie) rein diätetisch behandelt, der Rest ( $n=12$ ) erhielt orale Antidiabetika (OAD). Sechs Probanden erhielten mindestens zwei OAD oder mindestens ein OAD + Inkretinmimetikum. Drei Probanden (von diesen sechs) wurden zusätzlich mit langwirksamen Insulinen eingestellt. In der Schlauchmagengruppe wurden initial drei Probanden mit einem OAD behandelt. Vier Personen erhielten mindestens zwei OAD oder mindestens ein OAD + Inkretinmimetikum. Fünf Probanden wurden mit langwirksamen Insulinen behandelt, drei von ihnen zusätzlich mit kurzwirksamem Insulin. Eine Probandin spritzte sich ein langwirksames Insulin zu den Mahlzeiten morgens und mittags (zusätzlich zu einem anderen langwirksamen Insulin abends). In der Auswertung ging dies als Verwendung eines kurzwirksamen Insulins ein. Die Baseline-Daten der Probanden zu Visite 1 sind in Tabelle 11 aufgelistet, die Medikamente sind in Tabelle 14 und 15 sowie Abbildung 12 dargestellt.

**Tab. 11:** Basisparameter der Probanden zu Visite 1 als MW  $\pm$  SEM

	Schlauchmagen- gruppe	Diätgruppe	p-Wert (t-test)
n (m/w)	9 (3/6)	14 (5/9)	
Alter (a)	42,4 $\pm$ 2,1	51,5 $\pm$ 2,2	0,009
Gewicht (kg)	155,1 $\pm$ 10,5	133,8 $\pm$ 5,7	0,066
Körpergröße (cm)	168,8 $\pm$ 3,8	171,3 $\pm$ 2,7	0,586
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	54,2 $\pm$ 2,8	45,6 $\pm$ 1,8	0,014
Taillenumfang (cm)	154,4 $\pm$ 6,2	137,8 $\pm$ 3,9	0,026
Nüchternblutglukose (mg/dl)	149,4 $\pm$ 12,8	131,7 $\pm$ 6,0	0,177
HbA1c (%)	7,0 $\pm$ 0,2	6,7 $\pm$ 0,3	0,414
Diabetesdauer (a)	7,8 $\pm$ 1,9	5,6 $\pm$ 0,8	0,236

## II Energiezufuhr und Nahrungszusammensetzung

Die durchschnittliche Kalorienaufnahme pro Tag und die Zusammensetzung der Nahrung zeigen Tabelle 12 und 13 und die Abbildung 7. Die Ernährung einer Schlauchmagenprobandin konnte bei mehrfach fehlenden Ernährungsprotokollen nicht in die Auswertung miteinbezogen werden. Beide Gruppen unterschieden sich präinterventionsell bezüglich der prozentualen Kohlenhydratzufuhr signifikant ( $42,9 \pm 1,2$  % vs  $39,1 \pm 1,1$  %,  $p=0,049$ ). Kalorien-, Lipid- und Eiweißzufuhr waren jedoch vergleichbar.

Die Energiezufuhr betreffend ergab sich im weiteren Verlauf für die Diätgruppe eine durchschnittliche Kalorienaufnahme von  $682 \pm 39$  kcal/d (EP 3) bzw.  $1453 \pm 68$  kcal/d (EP 4/5). Somit lag die Energiezufuhr in der Diätgruppe im postinterventionellen Zeitraum innerhalb des Toleranzbereichs (TB, 700 kcal/d (EP 3) bzw. 1400 kcal/d (EP 4/5)  $\pm 20\%$ ). Die Nahrungskomponenten lagen ebenso alle innerhalb des jeweiligen Toleranzbereichs. Die durchschnittliche Energiezufuhr lag in der Schlauchmagengruppe mit  $323 \pm 93$  kcal/d (EP 3) bzw.  $806 \pm 159$  kcal/d (EP 4/5) unterhalb des Toleranzbereichs. Der Kohlenhydratprozentsatz lag zu EP 3 über dem tolerablen Intervall, der Eiweißanteil darunter.

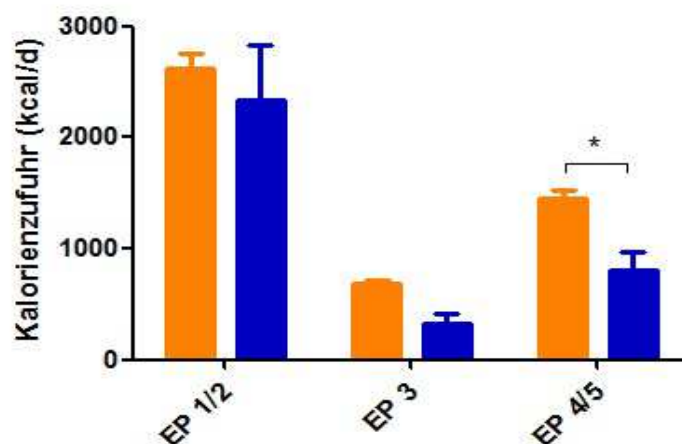
Im Vergleich beider Gruppen unterschied sich die Kohlenhydrat- und Eiweißzufuhr der beiden Gruppen zu EP 3 signifikant (jeweils  $p<0,001$ ). Insgesamt nahm die Schlauchmagengruppe zu EP 4/5 signifikant ( $p<0,05$ ) weniger kcal/d auf als die Diätgruppe.

**Tab. 12:** Kalorienaufnahme und Nahrungszusammensetzung der Diätgruppe als MW  $\pm$  SEM, TB= Toleranzbereich, p- Wert stellt Vergleich EP 3 bzw. EP 4/5 vs EP 1/2 dar, n= 14

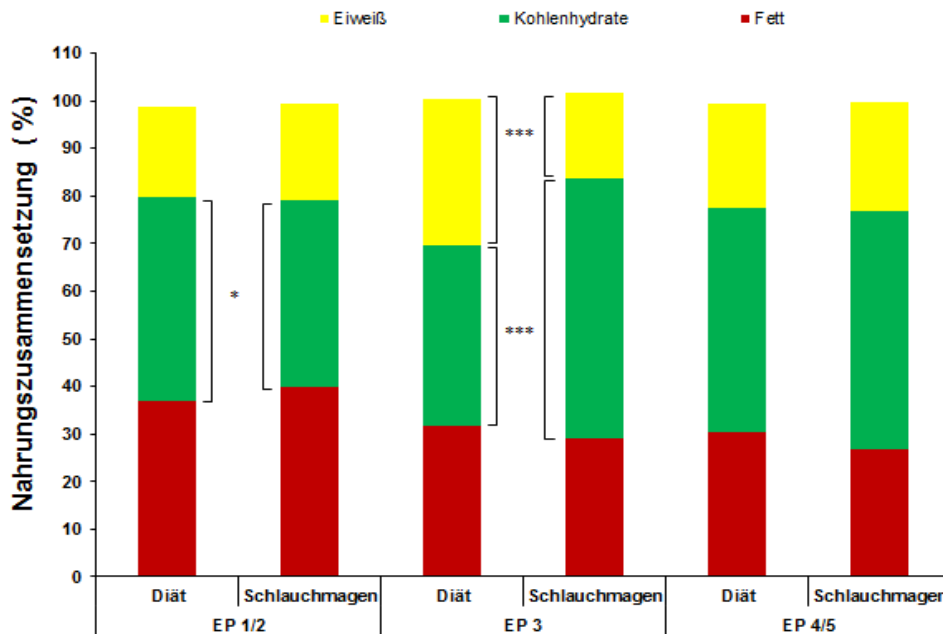
Diätgruppe					
Parameter	EP 1/2	TB zu EP 3	EP 3	TB zu EP 4/5	EP 4/5
Energiezufuhr (kcal/d)	2621 $\pm$ 140	560-840	682 $\pm$ 39 ***	1120-1680	1453 $\pm$ 68 ***
Fett (%)	36,9 $\pm$ 1,4	24-36	31,6 $\pm$ 1,0 **	24-36	30,5 $\pm$ 1,2 **
Kohlenhydrate (%)	42,9 $\pm$ 1,2	32-48	37,9 $\pm$ 0,8 *	40-60	46,9 $\pm$ 1,6
Eiweiß (%)	19,0 $\pm$ 0,7	24-36	30,8 $\pm$ 1,3 ***	16-24	22,1 $\pm$ 0,6 *

**Tab. 13:** Kalorienaufnahme und Nahrungszusammensetzung der SG-Gruppe als MW  $\pm$  SEM, TB=Toleranzbereich, p- Wert stellt Vergleich EP 3 bzw. EP 4/5 vs EP 1/2 dar, n=8

Schlauchmagengruppe					
Parameter	EP 1/2	TB zu EP 3	EP 3	TB zu EP 4/5	EP 4/5
Energiezufuhr (kcal/d)	2337 $\pm$ 494	560-840	323 $\pm$ 93 ***	1120-1680	806 $\pm$ 159 **
Fett (%)	39,9 $\pm$ 1,8	24-36	29,2 $\pm$ 2,7 *	24-36	26,8 $\pm$ 1,8 **
Kohlenhydrate (%)	39,1 $\pm$ 1,1	32-48	54,6 $\pm$ 4,0 *	40-60	49,9 $\pm$ 4,5
Eiweiß (%)	20,3 $\pm$ 1,2	24-36	17,8 $\pm$ 3,2	16-24	22,9 $\pm$ 3,8



**Abb. 7:** durchschnittliche Kalorienzufuhr/Tag als MW  $\pm$  SEM vor (EP 1/2), unmittelbar (EP 3) und langfristig (EP 4/5) nach Intervention, orange Diätgruppe (n=14), blau SG-Gruppe (n=8)

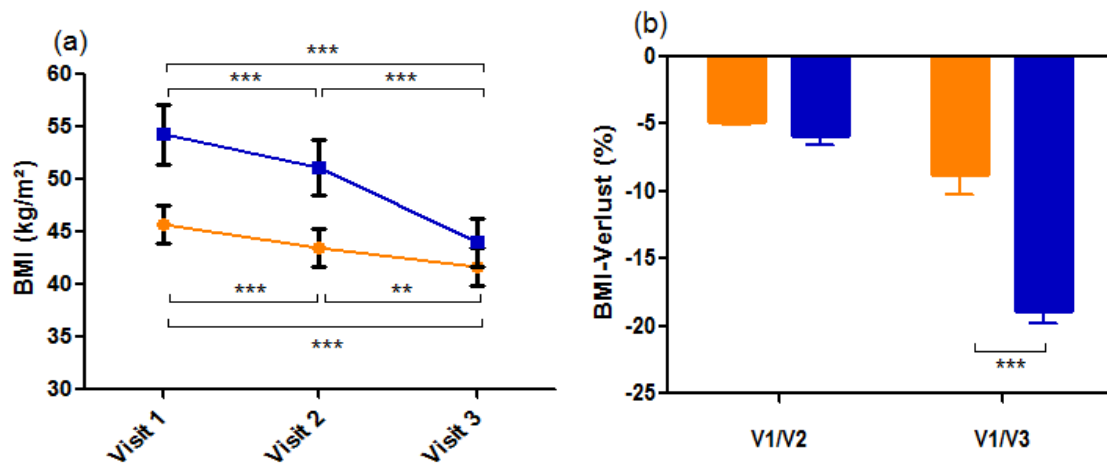


**Abb. 8:** durchschnittliche Nahrungszusammensetzung der Diät- (n=14) und SG-Gruppe (n=8) zu EP 1/2, EP 3, EP 4/5

### III BMI-Entwicklung und Veränderung des Taillenumfangs

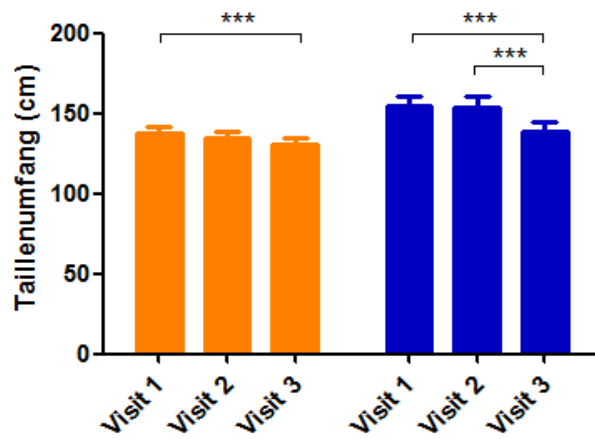
Aufgrund der Heterogenität der Vergleichsgruppen wurde der Gewichtsverlauf als körpergrößenadaptierte BMI-Entwicklung dargestellt (Abb. 9a und 9b). Die Diätgruppe wies einen durchschnittlichen BMI von  $45,6 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$  zu Visite 1 auf, die Schlauchmagenkohorte einen BMI von  $54,2 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,05$ ). Die diätetisch behandelte Kohorte hatte zu V2 einen BMI von  $43,5 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$  und zu V3 einen BMI von  $41,6 \pm 1,8 \text{ kg/m}^2$ . Damit verlor die Diätgruppe zu V2 durchschnittlich  $4,8 \pm 0,3 \%$  ( $p < 0,001$ ) und zu V3  $8,8 \pm 1,4 \%$  ( $p < 0,001$ ) des BMI gegenüber V1. Die Schlauchmagenkohorte wies zu V2 einen durchschnittlichen BMI von  $51,1 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$  auf, zu V3 einen BMI von  $44,0 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$ . Dies entspricht einem Verlust von  $5,9 \pm 0,7 \%$  (V2,  $p < 0,001$ ) bzw.  $18,9 \pm 1,0 \%$  (V3,  $p < 0,001$ ) gegenüber V1. Die Schlauchmagenkohorte zeigte damit einen signifikant höheren prozentualen BMI-Verlust zu V3 als die Diätgruppe ( $p < 0,001$ ), wobei insgesamt beide Gruppen zu beiden postoperativen Zeitpunkten jeweils hochsignifikante BMI-Verluste erfuhren.

Der Taillenumfang als Maß für das viszerale Fettdepot verringerte sich in der Diätgruppe von  $137,8 \pm 3,9 \text{ cm}$  (V1) auf  $134,2 \pm 4,2 \text{ cm}$  (V2) und  $130,4 \pm 4,0 \text{ cm}$  (V3,  $p < 0,001$  vs V1). Die Schlauchmagenkohorte erzielte ebenfalls eine Verbesserung von  $154,4 \pm 6,2 \text{ cm}$  (V1) auf  $153,7 \pm 6,9 \text{ cm}$  (V2) und  $138,8 \pm 6,0 \text{ cm}$  (V3,  $p < 0,001$  vs V1, Abb. 10).



**Abb. 9a:** zeitlicher BMI-Verlauf als absolute MW  $\pm$  SEM von Diät- (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

**Abb. 9b:** zeitlicher Verlauf des prozentualen BMI-Verlusts gegenüber V1 als MW  $\pm$  SEM von Diät- (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)



**Abb. 10:** zeitlicher Verlauf des Taillenumfangs als absolute MW  $\pm$  SEM von Diät- (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

#### IV Veränderung von Nüchternblutzucker, HbA1c und Medikation

Ein Teil der Daten (Teilkohorte Diät (n=12); nur Glukosestoffwechsel) wurde bereits im Rahmen einer anderen Dissertation ausgewertet (78). In vorliegender Arbeit wurden zusätzlich eine Schlauchmagengruppe und eine größere Diätgruppe untersucht. Besonders Augenmerk wurde hierbei auf den Zusammenhang zwischen Glukosemetabolismus und verschiedenen Entzündungsparametern gelegt.

Die Veränderungen der Nüchternblutzucker- und HbA1c-Werte sowie der anti-diabetischen Medikation sind aus Tabelle 14 und 15 ersichtlich sowie in den Abbildungen 11 und 12 dargestellt. Die Nüchternblutzuckerwerte wurden als Durchschnitt der Blutzuckerwerte vor (Min.-15 - 0) jedes hyperglykämischen Clamps errechnet. In beiden Gruppen konnte eine signifikante (jeweils  $p < 0,001$ ) Verminderung der Nüchternblutglu-

kosewerte von V1 (SG:  $149,4 \pm 12,8$  mg/dl, Diät:  $131,7 \pm 6,0$  mg/dl) auf V3 (SG:  $100,3 \pm 7,6$  mg/dl, Diät:  $111,1 \pm 4,4$  mg/dl) festgestellt werden, in der Diätgruppe auch schon kurz nach Diätbeginn (V2:  $114,0 \pm 5,8$  mg/dl,  $p < 0,001$ ). Während zehn Tage postinterventionell die Reduktion in beiden Gruppen vergleichbar war ( $12,8 \pm 3,1$  % (Diät) vs  $10,2 \pm 6,3$  % (Schlauchmagen)), konnte die Schlauchmagengruppe zu V3 einen größeren relativen Rückgang verzeichnen ( $15,0 \pm 2,3$  % (Diät) vs  $30,9 \pm 4,5$  % (Schlauchmagen),  $p < 0,05$  zwischen prozentualem Delta V1 vs V3 in beiden Gruppen). Der HbA1c verbesserte sich ebenfalls sowohl in der Diät- als auch in der Schlauchmagengruppe (Schlauchmagen:  $7,0 \pm 0,2$  % (V1) und  $6,4 \pm 0,3$  % (V3); Diät:  $6,7 \pm 0,3$  % (V1) und  $6,2 \pm 0,1$  % (V3), jeweils  $p < 0,05$ ). In der Diätkohorte konnten alle mit initial mindestens zwei OAD oder mindestens einem OAD + Inkretinmimetikum therapierten Probanden zu Visite 3 mit einer alleinigen Metformintherapie eingestellt werden. In der Schlauchmagengruppe benötigten 56 % der Probanden drei Monate postinterventionell keine medikamentöse Therapie mehr und nur noch einer (von initial drei) nahm ein orales Antidiabetikum ein. Keiner der Studienteilnehmer aus der OP-Gruppe benötigte nach Visite 3 zwei oder mehr orale Antidiabetika/Inkretinmimetika. Auch die Anzahl an Probanden, die sich lang- und kurzwirksame Insuline spritzten, reduzierte sich zu Visite 3.

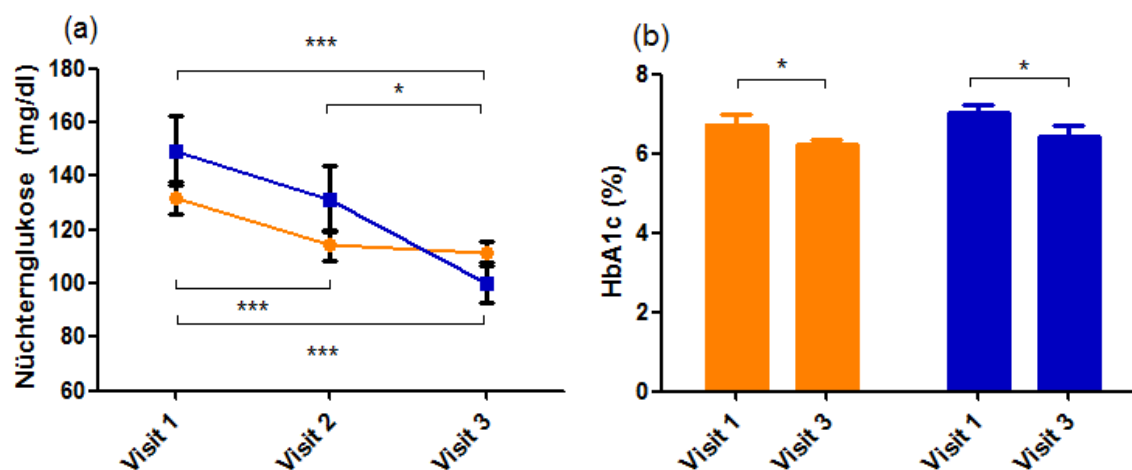
**Tab. 14:** durchschnittliche Werte für Nüchternblutzucker und HbA1c als MW  $\pm$  SEM sowie anti-diabetische Medikation der Diätgruppe zu V1, V2, V3; p-Wert stellt Vergleich zu V1 dar; n=14; OAD= orales Antidiabetikum; Inkretinmim.= Inkretinmimetikum

Diätgruppe			
Parameter	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Nüchternblutzucker (mg/dl)	$131,7 \pm 6,0$	$114,0 \pm 5,8$ ***	$111,1 \pm 4,4$ ***
HbA1c (%)	$6,7 \pm 0,3$		$6,2 \pm 0,1$ *
Anti-diabetische Medikation			
Keine Medikation	2/14 (14%)	2/14 (14%)	2/14 (14%)
1 OAD	6/14 (43%)	9/14 (64%)	12/14 (86%)
mind. 2 OAD oder mind. 1 OAD + Inkretinmim.	6/14 (43%)	3/14 (21%)	0/14 (0%)
Langwirksames Insulin	3/14 (21%)	3/14 (21%)	3/14 (21%)
Kurzwirksames Insulin	0/14 (0%)	0/14 (0%)	0/14 (0%)



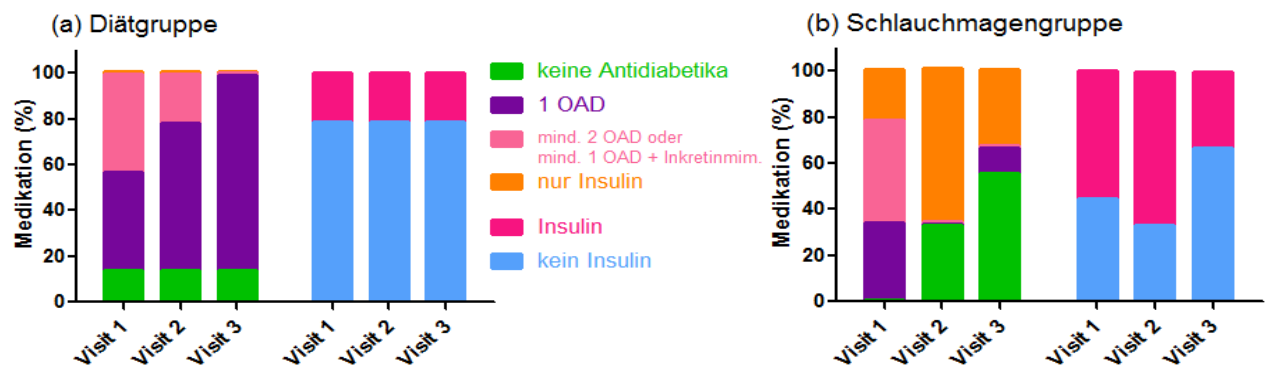
**Tab. 15:** durchschnittliche Werte für Nüchternblutzucker und HbA1c als MW  $\pm$  SEM sowie anti-diabetische Medikation der SG-Gruppe zu V1, V2, V3; p-Wert stellt Vergleich zu V1 dar; n=9; OAD= orales Antidiabetikum; Inkretinm.=Inkretinmimetikum

Schlauchmagengruppe			
Parameter	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Nüchternblutzucker (mg/dl)	149,4 $\pm$ 12,8	131,3 $\pm$ 12,4	100,3 $\pm$ 7,6 ***
HbA1c (%)	7,0 $\pm$ 0,2		6,4 $\pm$ 0,3 *
Anti-diabetische Medikation			
Keine Medikation	0/9 (0%)	3/9 (33%)	5/9 (56%)
1 OAD	3/9 (33%)	0/9 (0%)	1/9 (11%)
mind. 2 OAD oder mind. 1 OAD + Inkretinmim.	4/9 (44%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)
Langwirksames Insulin	5/9 (56%)	6/9 (67%)	3/9 (33%)
Kurzwirksames Insulin	3/9 (33%)	2/9 (22%)	2/9 (22%)



**Abb. 11a:** zeitliche Abnahme der Nüchternblutzuckerwerte als MW  $\pm$  SEM von Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

**Abb. 11b:** Vergleich der HbA1c-Werte als MW  $\pm$  SEM zu V1 und V3 von Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

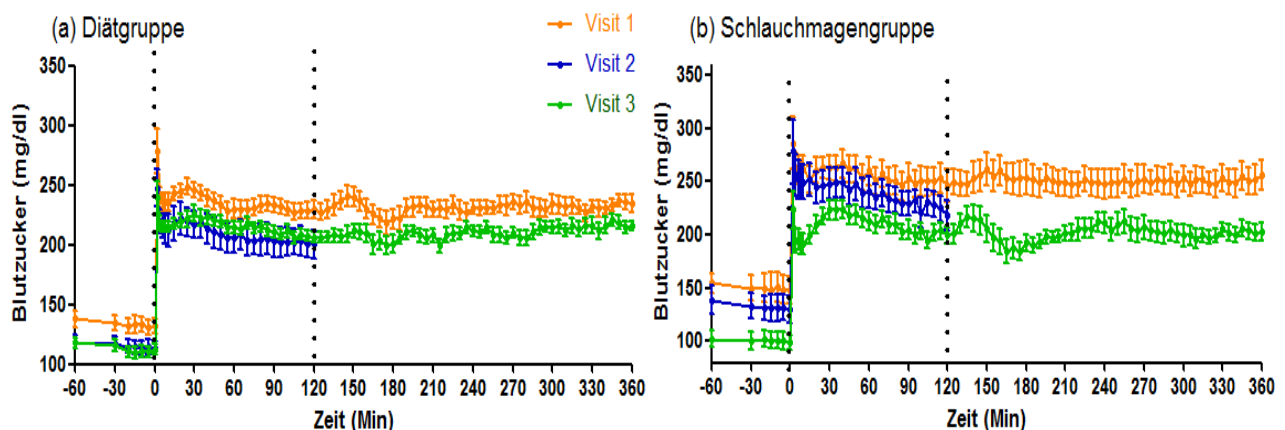


**Abb. 12a:** antidiabetische Behandlung der Diätprobanden zu V1,V2,V3 (n=14)

**Abb. 12b:** antidiabetische Behandlung der Schlauchmagenprobanden zu V1,V2,V3 (n=9); Inkretinmim.= Inkretinmimetikum

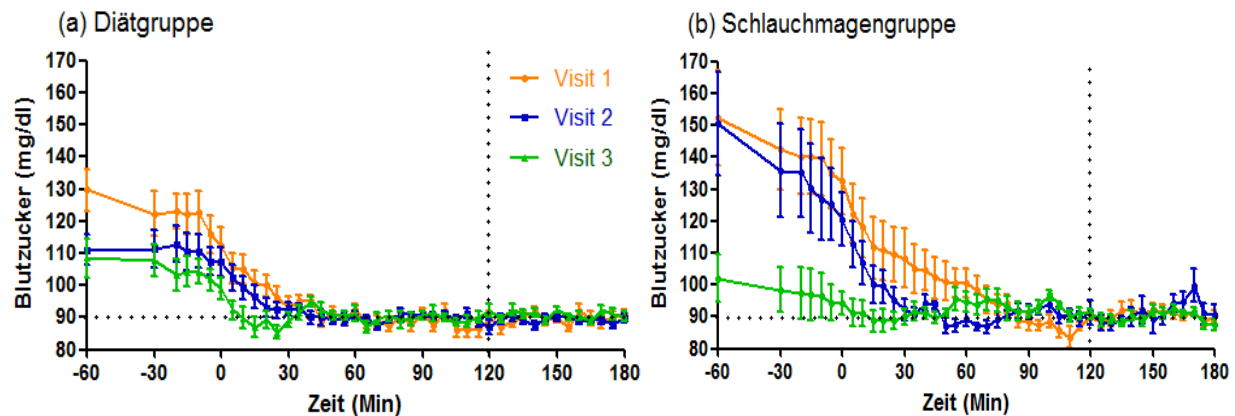
## V Beurteilung der Clamps als Grundlage der Insulinresistenzbestimmung

Sowohl der hyperglykämische als auch der hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp zeigten nur geringe Abweichungen von den angestrebten Blutglukosewerten/ -erhöhungen (Abb. 13 und 14). Während der hyperglykämischen Clamps (Min. 60-360) betrug der durchschnittliche Anstieg des Blutzuckers (gegenüber dem Nüchternblutglukosewert (Min. -15 - 0))  $99,6 \pm 0,6$  mg/dl zu V1 und  $99,4 \pm 0,4$  mg/dl zu V3 in der Diätgruppe. In der Schlauchmagengruppe entsprach dies Werten von  $101,6 \pm 1,2$  mg/dl zu V1 und  $102,3 \pm 1,2$  mg/dl zu V3. Bezüglich der hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamps (steady state = Min. 120-180) ergab sich ein durchschnittlicher Blutzuckerspiegel in der Diätgruppe zu V1, V2 und V3 von  $89,6 \pm 0,5$  mg/dl,  $89,2 \pm 0,5$  mg/dl und  $90,9 \pm 0,7$  mg/dl. In der Schlauchmagengruppe wurden Blutzuckerwerte von  $90,6 \pm 1,0$  mg/dl (V1),  $91,4 \pm 2,2$  mg/dl (V2) und  $90 \pm 0,8$  mg/dl (V3) erreicht.



**Abb. 13a:** Blutglukose als MW  $\pm$  SEM während der HGCs in der Diätgruppe (n=14)

**Abb. 13b:** Blutglukose als MW  $\pm$  SEM während der HGCs in der SG-Gruppe (n=9)



**Abb. 14a:** Blutglukose als MW  $\pm$  SEM während der EGCs in der Diätgruppe (n=14)

**Abb. 14b:** Blutglukose als MW  $\pm$  SEM während der EGCs in der SG-Gruppe (n=9 (V1, V2), n=8 (V3))

## VI Veränderung der Insulinsensitivität

Die Abnahme der Insulinresistenz lässt sich prinzipiell an mehreren Parametern ablesen, die im Rahmen der Clamps erhoben oder errechnet wurden. Alle beschriebenen Parameter waren in beiden Gruppen zu Visite 1 nicht signifikant verschieden.

Unter den Messwerten aus den hyperglykämischen Clamps sollen hier die Nüchternblutglukosewerte (s. C, IV Veränderung von Nüchternblutglukose, HbA1c und Medikation) und die Nüchterninsulinwerte genannt werden (Tab. 16 und 17 sowie Abb. 15). Die Nüchterninsulindaten wurden dabei ebenso wie die Nüchternblutglukosedaten am ersten Tag jeder Visite (Min. -20-0) bestimmt. Für die Diätgruppe ergab sich ein Abfall des Nüchterninsulins von  $161,7 \pm 17,8$  pmol/l (V1) auf  $150,1 \pm 24,6$  pmol/l (V2) und  $77,0 \pm 13,6$  pmol/l (V3,  $p < 0,001$  vs V1 und V2). Demgegenüber galt für die OP-Kohorte ein nicht signifikanter Rückgang der Hyperinsulinämie von initial  $199,4 \pm 59,8$  pmol/l (V1) auf  $174,1 \pm 69,4$  pmol/l (V2) und  $109,3 \pm 34,7$  pmol/l (V3).

Im Rahmen der hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamps konnten als Insulinsensitivitätsparameter die Glukoseinfusionsrate (GIR), der Insulinsensitivitätsindex (ISI) sowie der HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance) bestimmt bzw. errechnet werden (Tab. 16 und 17 sowie Abb. 16 und 17). Dabei wurden die GIR und der ISI aus Daten während der letzten 60 Minuten (Min 120-180) ermittelt bzw. errechnet, der HOMA-IR aus Messwerten vor Beginn (Insulin: Min. -30, durchschnittlicher Glukosewert: Min. -15-0) der hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamps abgeleitet. Für die Glukoseinfusionsraten (GIR) ergab sich in der Diätgruppe ein Anstieg von  $3,8 \pm 0,4$  mg/kg/min (V1) auf  $4,0 \pm 0,3$  mg/kg/min (V2) und  $5,4 \pm 0,5$  mg/kg/min

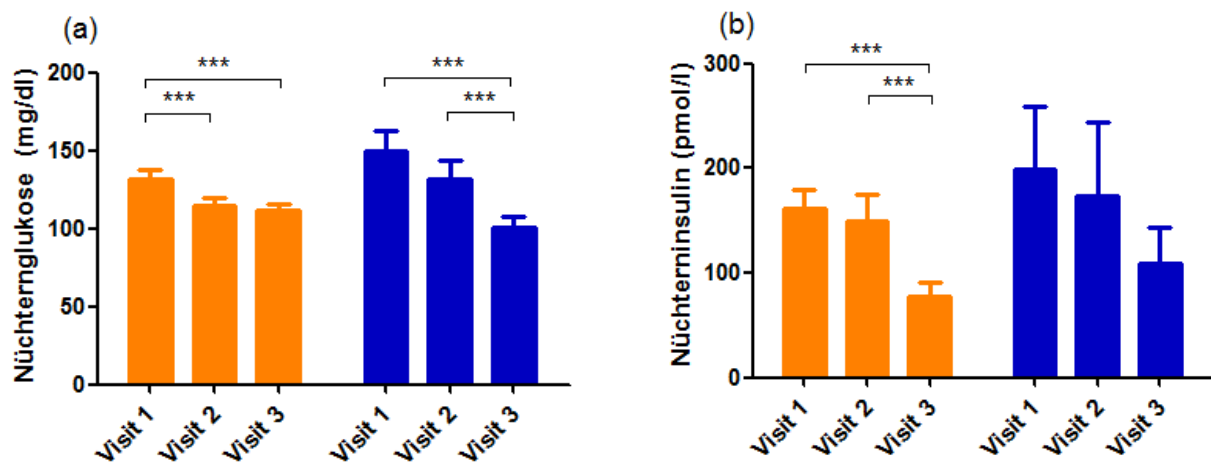
(V3,  $p < 0,01$  vs V1). Entsprechend wurden in der Schlauchmagenkohorte Werte von  $2,5 \pm 0,3$  mg/kg/min (V1),  $3,6 \pm 0,5$  mg/kg/min (V2) und  $4,6 \pm 0,6$  mg/kg/min (V3,  $p < 0,001$  vs V1) erreicht. Die jeweiligen prozentualen Anstiege der GIR von V1 auf V3 waren jedoch nicht signifikant verschieden ( $> 0,05$ ). Von V1 auf V2 zeigte sich in der Schlauchmagengruppe ein Trend ( $p < 0,10$ ). Auch bei Berechnung des Insulinsensitivitätsindex (ISI  $((\text{mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1} / \mu\text{U} \times \text{ml}^{-1}) \times 1000) = \text{GIR (mg/kg/min)} / \text{Insulinkonzentration } (\mu\text{U/ml})$ ) zeigte sich sowohl in der Diätgruppe (V1:  $21,8 \pm 3,0$ , V2:  $24,2 \pm 3,6$ , V3:  $37,3 \pm 7,0$ ) als auch in der Schlauchmagengruppe (V1:  $17,7 \pm 6,3$ , V2:  $27,1 \pm 8,7$ , V3:  $34,3 \pm 9,8$ ) zu V3 ein signifikanter Anstieg (Diät:  $p < 0,01$ , Schlauchmagen:  $p < 0,001$ ), der in beiden Gruppen vergleichbar war ( $p > 0,05$  zwischen prozentualem Delta V1 vs V3 in beiden Gruppen). In der Schlauchmagengruppe zeigte sich eine signifikante Erhöhung auch schon zu V2 ( $p < 0,05$ ). Mittels Bestimmung des HOMA-IR  $((\text{Nüchterninsulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Nüchternblutglukose (mg/dl)}) / 405)$  konnte in der Schlauchmagengruppe eine signifikante ( $p < 0,05$ ) Verbesserung der Insulinresistenz von  $8,1 \pm 2,4$  (V1) auf  $7,1 \pm 2,4$  (V2) und  $2,4 \pm 0,8$  (V3,  $p < 0,05$  vs V1) erfasst werden. In der Diätgruppe wurden Werte von  $5,9 \pm 0,7$  (V1),  $5,3 \pm 1,2$  (V2) und  $4,0 \pm 1,0$  (V3) erreicht. Es zeigte sich in der Diätkohorte keine signifikante Veränderung, aber ein Trend von V1 auf V3 ( $p < 0,10$ ).

**Tab. 16:** Einfluss der Intervention auf Parameter der Insulinsensitivität für die Diätgruppe (n=14) als MW  $\pm$  SEM; p-Wert stellt jeweils Vergleich zu V1 dar

Diätgruppe			
Parameter	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Nüchternblutglukose (mg/dl)	$131,7 \pm 6,0$	$114,0 \pm 5,8$ ***	$111,1 \pm 4,4$ ***
Nüchterninsulin (pmol/l)	$161,7 \pm 17,8$	$150,1 \pm 24,6$	$77,0 \pm 13,6$ ***
GIR (mg/kg/min)	$3,8 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,5$ **
ISI ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} / \mu\text{U} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) $\times 1000$	$21,8 \pm 3,0$	$24,2 \pm 3,6$	$37,3 \pm 7,0$ **
HOMA-IR ( $\mu\text{U/ml}$ )/(mg/dl)	$5,9 \pm 0,7$	$5,3 \pm 1,2$	$4,0 \pm 1,0$

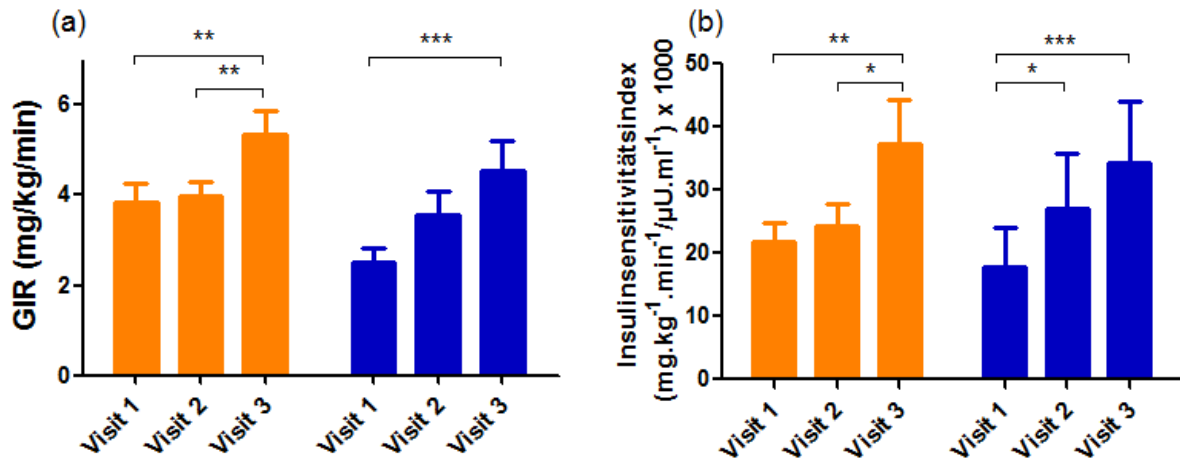
**Tab. 17:** Einfluss der Intervention auf Parameter der Insulinsensitivität für die SG-Gruppe (n=8) als MW  $\pm$  SEM; p-Wert stellt jeweils Vergleich zu V1 dar

Schlauchmagengruppe			
Parameter	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Nüchternblutglukose (mg/dl)	149,4 $\pm$ 12,8	131,3 $\pm$ 12,4	100,3 $\pm$ 7,6 ***
Nüchterninsulin (pmol/l)	199,4 $\pm$ 59,8	174,1 $\pm$ 69,4	109,3 $\pm$ 34,7
GIR (mg/kg/min)	2,5 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0,6 ***
ISI (mg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> / $\mu$ U·ml <sup>-1</sup> ) x1000	17,7 $\pm$ 6,3	27,1 $\pm$ 8,7 *	34,3 $\pm$ 9,8 ***
HOMA-IR ( $\mu$ U/ml)/(mg/dl)	8,1 $\pm$ 2,4	7,1 $\pm$ 2,4	2,4 $\pm$ 0,8 *



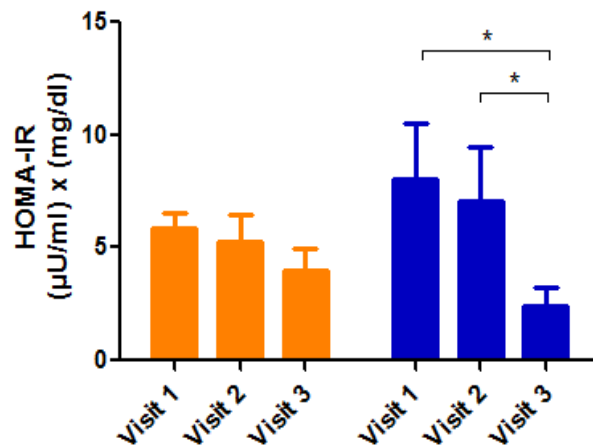
**Abb. 15a:** Verbesserung der Insulinsensitivität dargestellt als Nüchternblutglukose (MW  $\pm$  SEM) in der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=8)

**Abb. 15b:** Verbesserung der Insulinsensitivität dargestellt als Nüchterninsulin (MW  $\pm$  SEM) in der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=8)



**Abb. 16a:** Verbesserung der Insulinsensitivität dargestellt als GIR (MW  $\pm$  SEM) in der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=8)

**Abb. 16b:** Verbesserung der Insulinsensitivität dargestellt als ISI (MW  $\pm$  SEM) in der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=8)



**Abb. 17:** Verbesserung der Insulinsensitivität dargestellt als HOMA-IR (MW  $\pm$  SEM) in der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=8)

## VII Veränderung der Inflammationsparameter

Die Inflammationsparameter hsCRP, TNF- $\alpha$ , Resistin, IL-6, MCP-1, RBP-4, Fibronektin, Vaspin, Leptin, Adiponektin und NT-ProBNP wurden nach Nüchternblutentnahme zu V1 mittels Elisa aus Blutplasma bestimmt. Die selben Parameter (außer CRP und NT-ProBNP) wurden zur Ermittlung der subkutanen Fettgewebsexpression aus den zu V2 entnommenen Fettgewebeproben mittels RT-PCR erfasst. Die Ergebnisse der Messungen können den Tabellen 18, 19, 20 und 21 entnommen werden.

**Tab. 18:** Plasmakonzentrationen verschiedener Adipokine, hsCRP und NT-ProBNP als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (n=14); p-Wert stellt Vergleich zu V1 dar

Diätgruppe			
Parameter	Visite 1	Visite 2	Visite 3
hsCRP (mg/dl)	0,9 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,1
TNF-a (pg/ml)	1,1 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,2 *	1,2 $\pm$ 0,2
Resistin (ng/ml)	8,9 $\pm$ 0,9	9,5 $\pm$ 1,0	9,4 $\pm$ 0,8
IL-6 (pg/ml)	2,2 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,4
MCP-1 (pg/ml)	433,6 $\pm$ 46,7	482,4 $\pm$ 40,6	424,1 $\pm$ 50,0
RBP-4 ( $\mu$ g/ml)	37,3 $\pm$ 1,7	28,4 $\pm$ 1,3 ***	31,8 $\pm$ 2,0 *
Fibronektin ( $\mu$ g/ml)	1340 $\pm$ 103	1496 $\pm$ 91	1365 $\pm$ 114
Vaspin (pg/ml)	286,5 $\pm$ 97,2	156,4 $\pm$ 61,6	229,8 $\pm$ 115,2
Leptin (ng/ml)	49,0 $\pm$ 6,1	40,6 $\pm$ 5,7	33,9 $\pm$ 5,1 **
Adiponektin (ng/ml)	5743 $\pm$ 2208	6325 $\pm$ 2357	6156 $\pm$ 2031
NT-ProBNP (pg/ml)	158,2 $\pm$ 42,9	134,9 $\pm$ 26,2	202,9 $\pm$ 42,2

**Tab. 19:** Plasmakonzentrationen verschiedener Adipokine, hsCRP und NT-ProBNP als MW  $\pm$  SEM der SG- Gruppe (n=9); p-Wert stellt Vergleich zu V1 dar

Schlauchmagengruppe			
Parameter	Visite 1	Visite 2	Visite 3
hsCRP (mg/dl)	1,3 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,8 *	0,9 $\pm$ 0,2
TNF-a (pg/ml)	1,0 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1
Resistin (ng/ml)	8,5 $\pm$ 0,9	11,3 $\pm$ 1,5 *	10,0 $\pm$ 1,9
IL-6 (pg/ml)	2,9 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,7	2,1 $\pm$ 0,2
MCP-1 (pg/ml)	281,0 $\pm$ 41,7	333,3 $\pm$ 58,1	348,2 $\pm$ 56,3
RBP-4 ( $\mu$ g/ml)	34,5 $\pm$ 2,8	35,3 $\pm$ 2,6	28,8 $\pm$ 1,4
Fibronektin ( $\mu$ g/ml)	1260 $\pm$ 110	1463 $\pm$ 137	1398 $\pm$ 76
Vaspin (pg/ml)	363,9 $\pm$ 64,9	166,1 $\pm$ 25,9 *	250,3 $\pm$ 84,4
Leptin (ng/ml)	64,9 $\pm$ 5,2	38,6 $\pm$ 6,1 ***	26,5 $\pm$ 4,3 ***
Adiponektin (ng/ml)	7042 $\pm$ 1506	5499 $\pm$ 1187	9008 $\pm$ 1919
NT-ProBNP (pg/ml)	292,1 $\pm$ 127,8	184,1 $\pm$ 110,0 *	274,0 $\pm$ 115,7

**Tab. 20:** relative subkutane Fettgewebsexpression verschiedener Adipokine als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe; p-Wert stellt Vergleich zu V1 dar; ng= nicht gemessen, nnw= nicht nachweisbar; n=14 (außer IL-6: n=5)

Diätgruppe			
Parameter	Visite 1	Visite 2	Visite 3
CRP	ng	ng	ng
TNF-a	nnw	nnw	nnw
Resistin	nnw	nnw	nnw
IL-6	1,54 $\pm$ 0,31	0,87 $\pm$ 0,23	1,46 $\pm$ 0,32
MCP-1	1,07 $\pm$ 0,11	1,25 $\pm$ 0,17	1,24 $\pm$ 0,19
RBP-4	1,21 $\pm$ 0,19	0,89 $\pm$ 0,13	0,93 $\pm$ 0,17
Fibronektin	1,43 $\pm$ 0,33	0,97 $\pm$ 0,17	1,24 $\pm$ 0,25
Vaspin	nnw	nnw	nnw
Leptin	1,14 $\pm$ 0,16	1,10 $\pm$ 0,14	0,74 $\pm$ 0,13
Adiponektin	1,07 $\pm$ 0,10	1,19 $\pm$ 0,17	0,92 $\pm$ 0,09
NT-ProBNP	ng	ng	ng

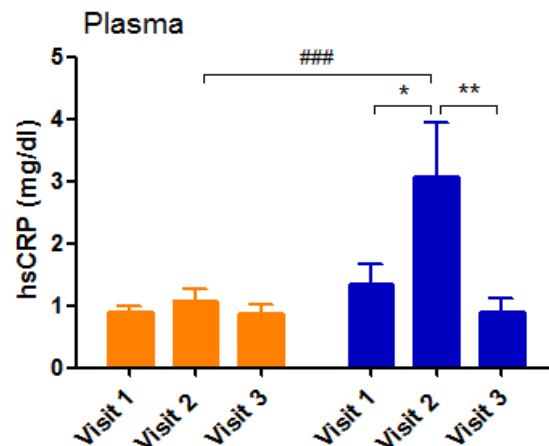
**Tab. 21:** relative subkutane Fettgewebsexpression verschiedener Adipokine als MW  $\pm$  SEM der SG-Gruppe; p-Wert stellt Vergleich zu V1 dar; ng= nicht gemessen, nnw= nicht nachweisbar; n=9 (außer IL-6: n=6)

Schlauchmagengruppe			
Parameter	Visite 1	Visite 2	Visite 3
CRP	ng	ng	ng
TNF-a	nnw	nnw	nnw
Resistin	nnw	nnw	nnw
IL-6	1,57 $\pm$ 0,46	1,79 $\pm$ 0,94	0,88 $\pm$ 0,26
MCP-1	1,12 $\pm$ 0,18	1,41 $\pm$ 0,38	1,31 $\pm$ 0,23
RBP-4	1,03 $\pm$ 0,08	0,92 $\pm$ 0,12	0,96 $\pm$ 0,18
Fibronektin	1,15 $\pm$ 0,18	0,81 $\pm$ 0,23	1,35 $\pm$ 0,25
Vaspin	nnw	nnw	nnw
Leptin	1,17 $\pm$ 0,26	1,44 $\pm$ 0,22	0,81 $\pm$ 0,06
Adiponektin	1,59 $\pm$ 0,38	1,77 $\pm$ 0,20	1,94 $\pm$ 0,22
NT-ProBNP	ng	ng	ng



## hsCRP

Die mittlere hsCRP-Plasmakonzentration veränderte sich in der Diätgruppe im zeitlichen Verlauf nicht signifikant (V1:  $0,9 \pm 0,1$  mg/dl, V2:  $1,0 \pm 0,2$  mg/dl, V3:  $0,9 \pm 0,1$  mg/dl, Tab. 18 und Abb.18). In der Schlauchmagengruppe stieg sie von initial  $1,3 \pm 0,3$  mg/dl (V1) auf  $3,1 \pm 0,8$  mg/dl (V2,  $p < 0,05$ ) und fiel zu V3 auf  $0,9 \pm 0,2$  mg/dl ( $p < 0,01$  vs V2, Tab. 19 und Abb. 18).

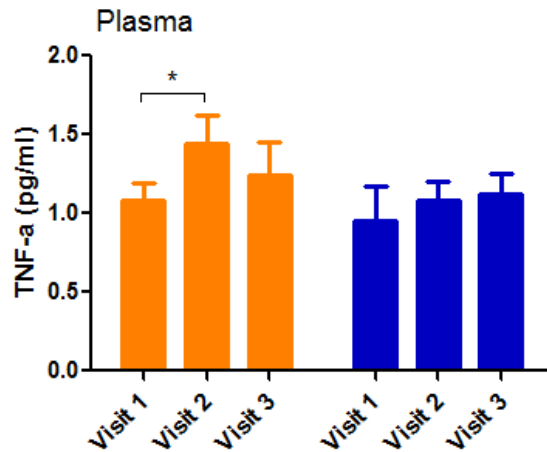


**Abb. 18:** zeitlicher Verlauf der hsCRP-Plasmakonzentration als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

## TNF- $\alpha$

Die mittlere TNF- $\alpha$ -Plasmakonzentration stieg in der Diätgruppe von anfangs  $1,1 \pm 0,1$  pg/ml (V1) auf  $1,4 \pm 0,2$  pg/ml (V2,  $p < 0,05$ ) und fiel zu V3 auf  $1,2 \pm 0,2$  pg/ml (Tab. 18 und Abb.19). In der Schlauchmagenkohorte ergab sich keine signifikante Veränderung im zeitlichen Verlauf (V1:  $1,0 \pm 0,2$  pg/ml, V2:  $1,1 \pm 0,1$  pg/ml, V3:  $1,1 \pm 0,1$  pg/ml, Tab. 19 und Abb. 19).

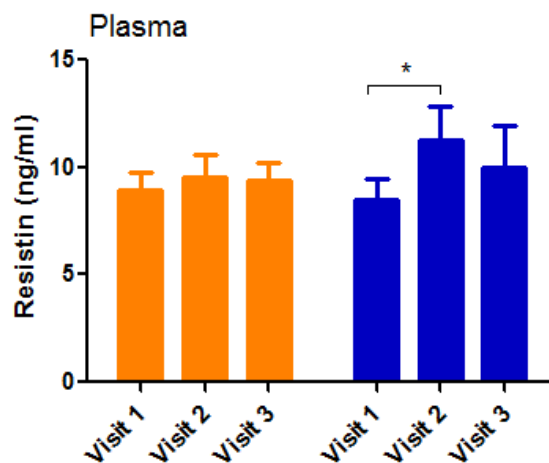
Im subkutanen Fettgewebe war TNF- $\alpha$  in beiden Gruppen nicht nachweisbar.



**Abb. 19:** zeitlicher Verlauf der TNF- $\alpha$ -Plasmakonzentration als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

### Resistin

Die mittlere Resistin-Plasmakonzentration stieg in der Diätgruppe von initial  $8,9 \pm 0,9$  ng/ml (V1) auf  $9,5 \pm 1,0$  ng/ml (V2) und fiel zu V3 auf  $9,4 \pm 0,8$  ng/ml (Tab. 18 und Abb. 20). In der Schlauchmagengruppe ergab sich zunächst eine signifikante Erhöhung ( $p < 0,05$ ) der Konzentration von anfangs  $8,5 \pm 0,9$  ng/ml (V1) auf  $11,3 \pm 1,5$  ng/ml (V2) bevor ein Wert von  $10,0 \pm 1,9$  ng/ml (V3) erreicht wurde (Tab. 19 und Abb. 20). Im subkutanen Fettgewebe war Resistin in beiden Gruppen nicht nachweisbar.

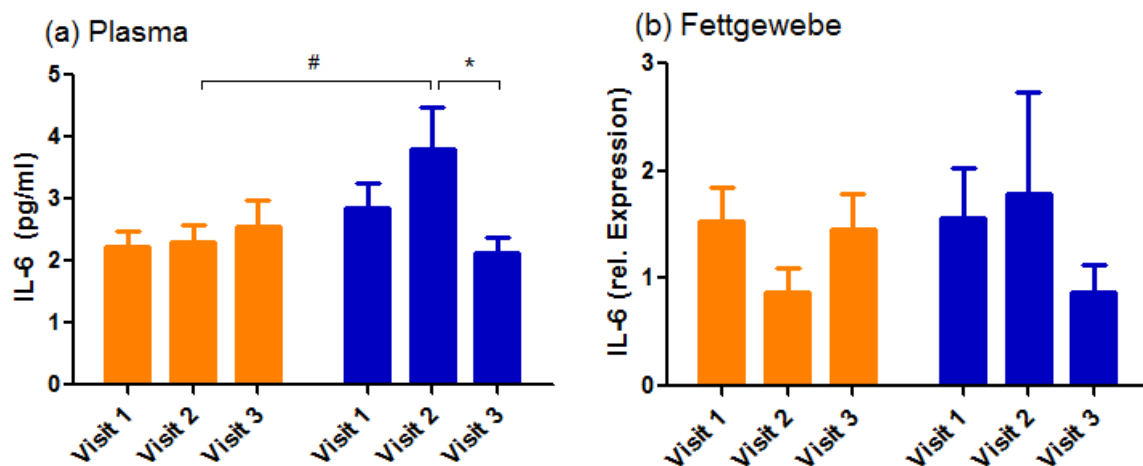


**Abb. 20:** zeitlicher Verlauf der Resistin-Plasmakonzentration als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

## IL-6

Die mittlere IL-6-Plasmakonzentration veränderte sich in der Diätgruppe im zeitlichen Verlauf nicht signifikant (V1:  $2,2 \pm 0,3$  pg/ml, V2:  $2,3 \pm 0,3$  pg/ml, V3:  $2,5 \pm 0,4$  pg/ml, Tab. 18 und Abb. 21a). In der Schlauchmagenkohorte stieg sie von initial  $2,9 \pm 0,4$  pg/ml (V1) auf  $3,8 \pm 0,7$  pg/ml (V2) und fiel dann auf  $2,1 \pm 0,2$  pg/ml (V3,  $p < 0,05$  vs V2, Tab. 19 und Abb. 21a).

Bezüglich der subkutanen Fettgewebsexpression war IL-6 nur bei 5 Diätprobanden und 6 Schlauchmagenprobanden nachweisbar. Weder in der Diät- (V1:  $1,54 \pm 0,31$ , V2:  $0,87 \pm 0,23$ , V3:  $1,46 \pm 0,32$ ) noch in der Schlauchmagenkohorte (V1:  $1,57 \pm 0,46$ , V2:  $1,79 \pm 0,94$ , V3:  $0,88 \pm 0,26$ , Tab. 20 und 21, Abb. 21b) konnten signifikante Veränderungen erfasst werden.

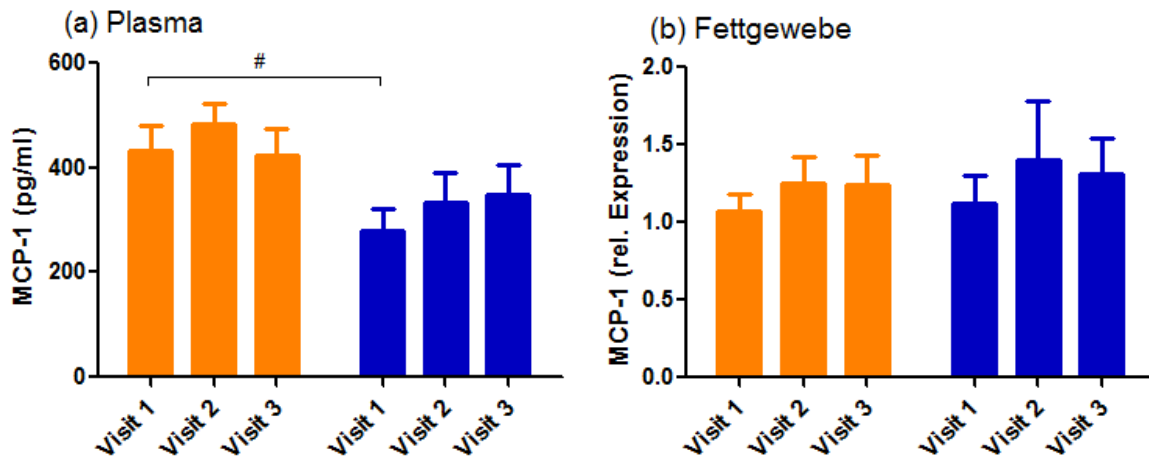


**Abb. 21a:** zeitlicher Verlauf der IL-6-Plasmakonzentration als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

**Abb. 21b:** zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von IL-6 als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=5) und SG-Gruppe (blau, n=6)

## MCP-1

Weder im Blutplasma (V1:  $433,6 \pm 46,7$  pg/ml, V2:  $482,4 \pm 40,6$  pg/ml, V3:  $424,1 \pm 50,0$  pg/ml) noch im subkutanen Fettgewebe (V1:  $1,07 \pm 0,11$ , V2:  $1,25 \pm 0,17$ , V3:  $1,24 \pm 0,19$ ) konnten signifikante Veränderungen bezüglich MCP-1 in der Diätgruppe festgestellt werden (Tab. 18 und 20, Abb. 22a und 22b). Auch in der Schlauchmagengruppe konnten keine signifikanten Veränderungen in Blutplasma (V1:  $281,0 \pm 41,7$  pg/ml, V2:  $333,3 \pm 58,1$  pg/ml, V3:  $348,2 \pm 56,3$  pg/ml) und subkutanem Fettgewebe (V1:  $1,12 \pm 0,18$ , V2:  $1,41 \pm 0,38$ , V3:  $1,31 \pm 0,23$ ) erfasst werden (Tab. 19 und 21, Abb. 22a und 22b).



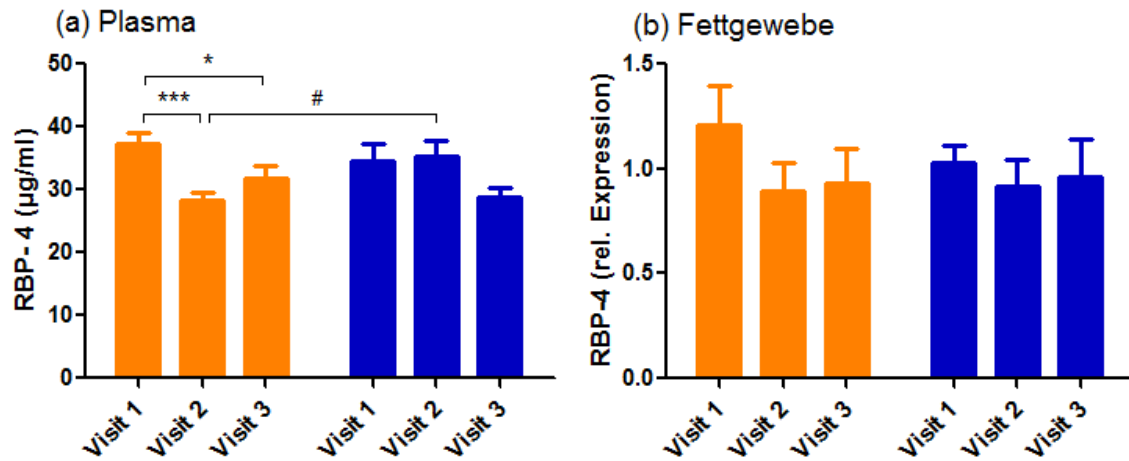
**Abb. 22a:** zeitlicher Verlauf der MCP-1-Plasmakonzentration als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

**Abb. 22b:** zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von MCP-1 als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

#### RBP-4

Die mittlere RBP-4-Plasmakonzentration fiel in der Diätgruppe von  $37,3 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$  (V1) auf  $28,4 \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$  (V2,  $p < 0,001$ ) und  $31,8 \pm 2,0 \mu\text{g/ml}$  (V3,  $p < 0,05$ , Tab. 18 und Abb. 23a). In der Schlauchmagengruppe ergaben sich Werte von  $34,5 \pm 2,8 \mu\text{g/ml}$  (V1),  $35,3 \pm 2,6 \mu\text{g/ml}$  (V2) und  $28,8 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$  (V3, Tab. 19 und Abb. 23a).

Bezüglich der Fettgewebsexpression konnten weder in der Diät- (V1:  $1,21 \pm 0,19$ , V2:  $0,89 \pm 0,13$ , V3:  $0,93 \pm 0,17$ ) noch in der Schlauchmagenkohorte (V1:  $1,03 \pm 0,08$ , V2:  $0,92 \pm 0,12$ , V3:  $0,96 \pm 0,18$ ) signifikante Veränderungen erfasst werden (Tab. 20 und 21, Abb. 23b).

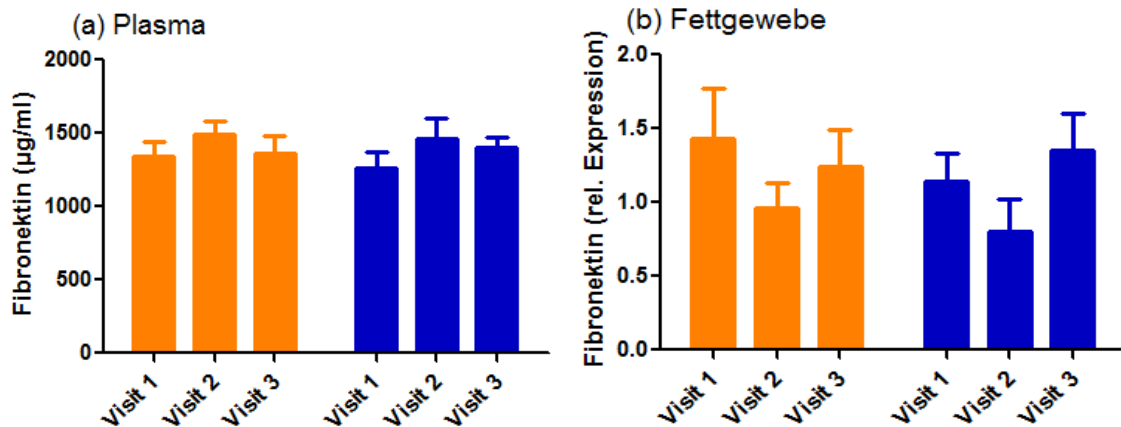


**Abb. 23a:** zeitlicher Verlauf der RBP-4-Plasmakonzentration als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

**Abb. 23b:** zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von RBP-4 als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

### Fibronectin

Weder im Blutplasma (V1:  $1340 \pm 103$  µg/ml, V2:  $1496 \pm 91$  µg/ml, V3:  $1365 \pm 114$  µg/ml) noch im subkutanen Fettgewebe (V1:  $1,43 \pm 0,33$ , V2:  $0,97 \pm 0,17$ , V3:  $1,24 \pm 0,25$ ) konnten signifikante Veränderungen bezüglich Fibronectin in der Diätgruppe festgestellt werden (Tab. 18, Tab. 20, Abb. 24a und 24b). Auch in der Schlauchmagengruppe konnten keine signifikanten Veränderungen in Blutplasma (V1:  $1260 \pm 110$  µg/ml, V2:  $1463 \pm 137$  µg/ml, V3:  $1398 \pm 76$  µg/ml) und subkutanem Fettgewebe (V1:  $1,15 \pm 0,18$ , V2:  $0,81 \pm 0,23$ , V3:  $1,35 \pm 0,25$ ) erfasst werden (Tab. 19 und 21, Abb. 24a und 24b).

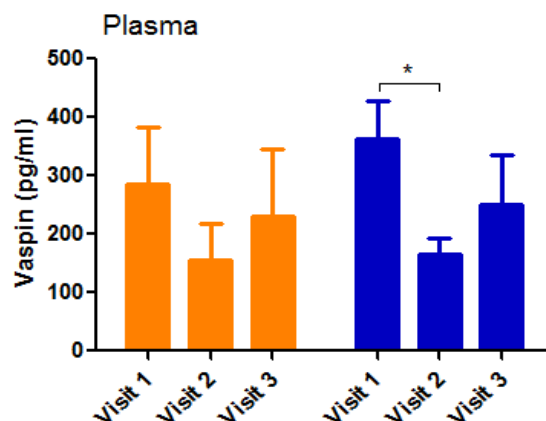


**Abb. 24a:** zeitlicher Verlauf der Fibronectin-Plasmakonzentration als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

**Abb. 24b:** zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von Fibronectin als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

### Vaspin

In der Diätgruppe zeigte die mittlere Vaspin-Plasmakonzentration einen Trend ( $p < 0,10$ ) zur Abnahme von initial  $286,5 \pm 97,2$  pg/ml (V1) auf  $156,4 \pm 61,6$  pg/ml (V2) bevor ein Wert von  $229,8 \pm 115,2$  pg/ml (V3) erreicht wurde (Tab. 18 und Abb. 25). In der Schlauchmagengruppe ergab sich zunächst eine signifikante Reduktion ( $p < 0,05$ ) der Konzentration von anfangs  $363,9 \pm 64,9$  pg/ml (V1) auf  $166,1 \pm 25,9$  pg/ml (V2) bevor ein Wert von  $250,3 \pm 84,4$  pg/ml (V3) erreicht wurde (Tab. 19 und Abb. 25). Im subkutanen Fettgewebe war Vaspin in beiden Gruppen nicht nachweisbar.



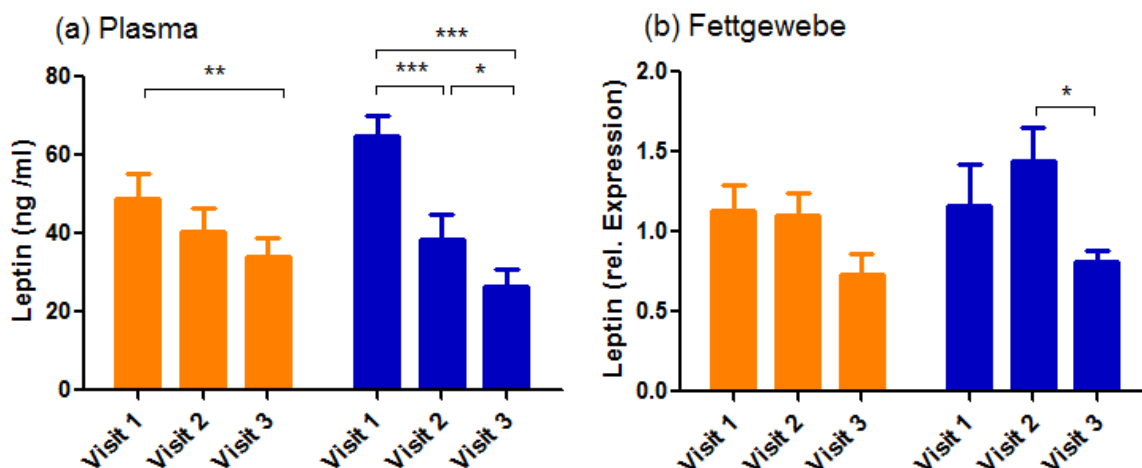
**Abb. 25:** zeitlicher Verlauf der Vaspin-Plasmakonzentration als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

## Leptin

Die mittlere Leptin-Plasmakonzentration fiel in der Diätgruppe von  $49,0 \pm 6,1$  ng/ml (V1) auf  $40,6 \pm 5,7$  ng/ml (V2) und  $33,9 \pm 5,1$  ng/ml (V3,  $p < 0,01$ , Tab. 18 und Abb. 26a). In der Schlauchmagengruppe ergab sich eine Verringerung von initial  $64,9 \pm 5,2$  ng/ml (V1) auf  $38,6 \pm 6,1$  ng/ml (V2,  $p < 0,001$ ) und  $26,5 \pm 4,3$  ng/ml (V3,  $p < 0,001$ , Tab. 19 und Abb. 26a). Die kurz- und langfristige Abnahme war in der Schlauchmagenkohorte signifikant größer als in der Diätgruppe ( $p < 0,01$  zwischen prozentualem Delta V1 vs V3,  $p < 0,05$  zwischen prozentualem Delta V1 vs V2 in beiden Gruppen).

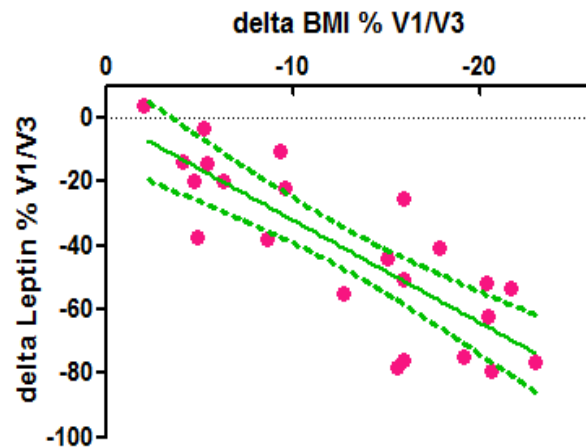
Bezüglich der Fettgewebsexpression konnten in der Diätgruppe keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden (V1:  $1,14 \pm 0,16$ , V2:  $1,10 \pm 0,14$ , V3:  $0,74 \pm 0,13$ ), wobei ein Trend ( $p < 0,10$ ) von V3 vs V1 zu eruieren war (Tab. 20 und Abb. 26b). In der Schlauchmagenkohorte konnte nach anfänglichem Anstieg der relativen Expression von  $1,17 \pm 0,26$  (V1) auf  $1,44 \pm 0,22$  (V2) ein Abfall auf  $0,81 \pm 0,06$  (V3) erfasst werden (Tab. 21 und Abb. 26b).

Angesichts erheblicher Veränderungen des Plasmaleptins im zeitlichen Verlauf wurde der prozentuale BMI-Verlust mit dem prozentualen Leptinverlust (V1 vs V3, alle Probanden ( $n=23$ )) korreliert (Abb. 27). Dabei zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ,  $r=0,83$ ).



**Abb. 26a:** zeitlicher Verlauf der Leptin-Plasmakonzentration als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange,  $n=14$ ) und SG-Gruppe (blau,  $n=9$ )

**Abb. 26b:** zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von Leptin als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange,  $n=14$ ) und SG-Gruppe (blau,  $n=9$ )

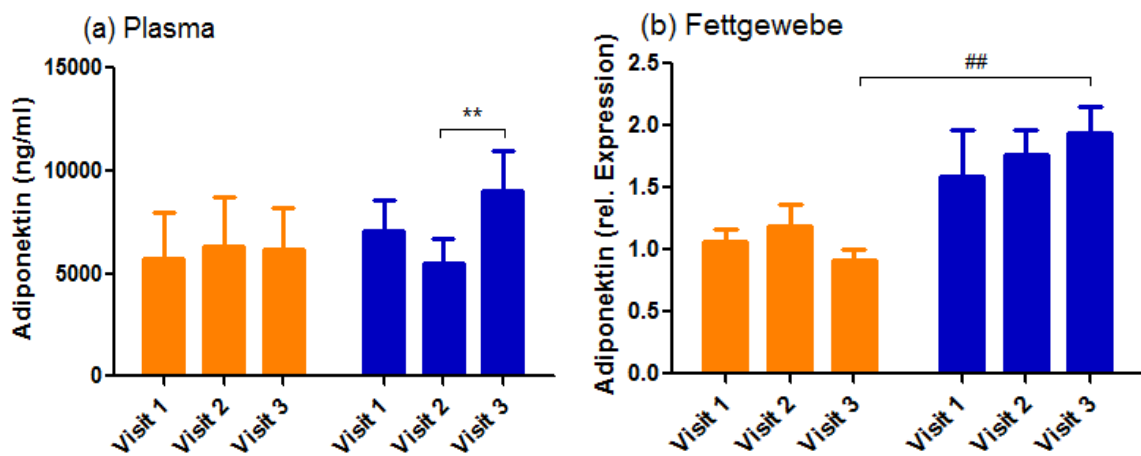


**Abb. 27:** Korrelation von delta % BMI und delta % Leptin (V1 vs V3) für alle Probanden (n=23)

### Adiponektin

Die mittlere Adiponektin-Plasmakonzentration stieg in der Diätgruppe von  $5743 \pm 2208$  ng/ml (V1) auf  $6325 \pm 2357$  ng/ml (V2) und  $6156 \pm 2031$  ng/ml (V3, Tab. 18 und Abb. 28a). In der Schlauchmagengruppe ergab sich nach einer Verringerung von initial  $7042 \pm 1506$  ng/ml (V1) auf  $5499 \pm 1187$  ng/ml (V2) eine Erhöhung auf  $9008 \pm 1919$  ng/ml (V3, Tab. 19 und Abb. 28a).

Bezüglich der Fettgewebsexpression konnten in der Diätgruppe keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden (V1:  $1,07 \pm 0,10$ , V2:  $1,19 \pm 0,17$ , V3:  $0,92 \pm 0,09$ , Tab. 20 und Abb. 28b). In der Schlauchmagenkohorte konnte ein Anstieg der relativen Expression von  $1,59 \pm 0,38$  (V1) auf  $1,77 \pm 0,20$  (V2) und  $1,94 \pm 0,22$  (V3) erfasst werden, der jedoch nicht signifikant war (Tab. 21 und Abb. 28b).



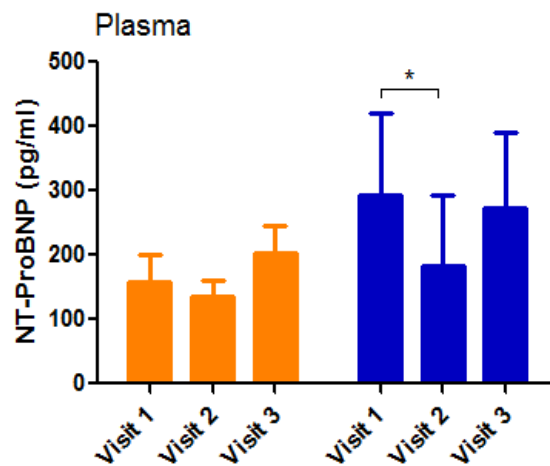
**Abb. 28a:** zeitlicher Verlauf der Adiponektin-Plasmakonzentration als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

**Abb. 28b:** zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von Adiponektin als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)



## NT-ProBNP

Die mittlere NT-ProBNP-Plasmakonzentration veränderte sich in der Diätgruppe im zeitlichen Verlauf nicht signifikant (V1:  $158,2 \pm 42,9$  pg/ml, V2:  $134,9 \pm 26,2$  pg/ml, V3:  $202,9 \pm 42,2$  pg/ml, Tab. 18 und Abb. 29). In der Schlauchmagengruppe fiel sie von initial  $292,1 \pm 127,8$  pg/ml (V1) auf  $184,1 \pm 110,0$  pg/ml (V2,  $p < 0,05$ ) und stieg auf  $274,0 \pm 115,7$  pg/ml (V3, Tab. 19 und Abb. 29).



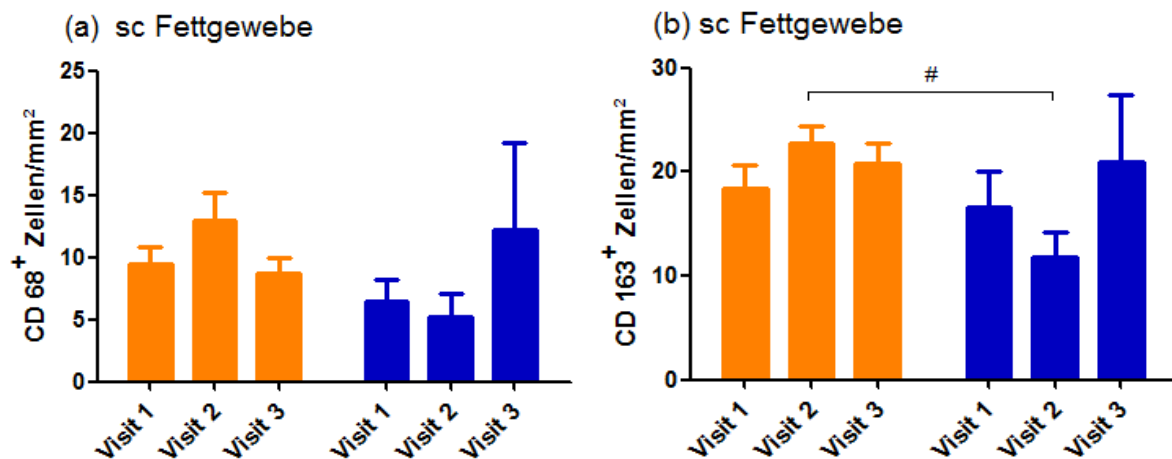
**Abb. 29:** zeitlicher Verlauf der NT-ProBNP-Plasmakonzentration als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=14) und SG-Gruppe (blau, n=9)

## **VIII Histologische Fettgewebsanalyse**

Die immunhistochemische Analyse der subkutanen Fettgewebsbiopsien gestaltete sich angesichts Autolyse und schlechter Anfärbbarkeit bei einer Vielzahl von Proben schwierig. Die Ergebnisse können Tabelle 22 sowie Abbildungen 30 und 31 entnommen werden. Weder die Anzahl aller Makrophagen (CD 68) noch die Anzahl der M2-Makrophagen (CD 163, IL-10) änderte sich in beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf signifikant.

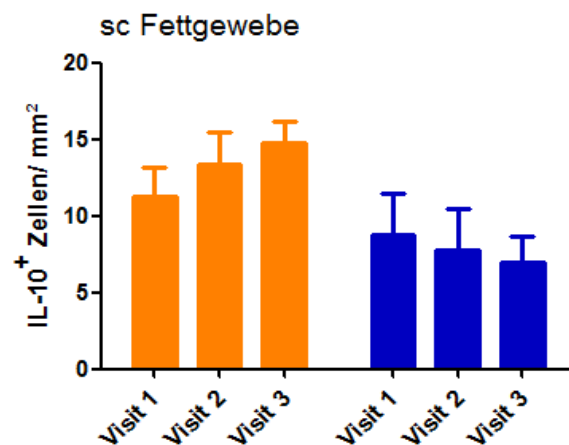
**Tab. 22:** Anzahl CD 68<sup>+</sup>, CD 163<sup>+</sup> und IL-10 produzierender Zellen pro mm<sup>2</sup> als MW  $\pm$  SEM der Diät- (n=11) und SG-Gruppe (n=5) als MW  $\pm$  SEM

	Diätgruppe			Schlauchmagengruppe		
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 1	Visite 2	Visite 3
CD 68	9,5 $\pm$ 1,3	12,9 $\pm$ 2,4	8,7 $\pm$ 1,2	6,4 $\pm$ 1,8	5,2 $\pm$ 1,9	12,2 $\pm$ 6,7
CD 163	18,4 $\pm$ 2,2	22,8 $\pm$ 1,7	20,7 $\pm$ 2,0	16,6 $\pm$ 3,5	11,8 $\pm$ 2,4	21,0 $\pm$ 6,4
IL-10	11,3 $\pm$ 1,9	13,4 $\pm$ 2,1	14,7 $\pm$ 1,5	8,8 $\pm$ 2,7	7,8 $\pm$ 2,6	7,0 $\pm$ 1,7



**Abb. 30a:** Anzahl CD 68<sup>+</sup> Zellen pro mm<sup>2</sup> im zeitlichen Verlauf als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=11) und SG-Gruppe (blau, n=5)

**Abb. 30b:** Anzahl CD 163<sup>+</sup> Zellen pro mm<sup>2</sup> im zeitlichen Verlauf als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=11) und SG-Gruppe (blau, n=5)



**Abb. 31:** Anzahl IL-10 produzierender Zellen pro mm<sup>2</sup> im zeitlichen Verlauf als MW  $\pm$  SEM der Diätgruppe (orange, n=11) und SG-Gruppe (blau, n=5)

## D Diskussion

### I Energiezufuhr und Gewichtsverlust

In dieser Arbeit soll der Zusammenhang zwischen einer Verbesserung des Glukosestoffwechsels und multiplen Inflammationsparametern nach Schlauchmagenoperation untersucht werden. Dazu wurden schlauchmagenoperierte adipöse Typ 2 Diabetiker mit einer Kontrollgruppe verglichen, die sich einer alleinigen kalorischen Restriktion unterzog. Letztlich sollte damit der Effekt einer Schlauchmagenoperation von Veränderungen durch eine reine diätetische Intervention besser abgegrenzt werden.

Um diätetische Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen während der Studie zu erreichen wurden die Probanden darum gebeten 4 - Tages - Ernährungsprotokolle (EP, s. B, II, 1.2 Ablauf und Visiten) auszufüllen. Insbesondere die Schlauchmagengruppe verwunderte dabei präinterventionell, da sie bei signifikant höherem BMI eine niedrigere initiale Energiezufuhr als die Diätgruppe angab ( $2337 \pm 494$  vs  $2621 \pm 140$  kcal/d). Die Verlässlichkeit dieser präinterventionellen Angaben kann somit hinterfragt werden, zumal möglich ist, dass die Probanden angesichts der neuen Situation einer Ernährungsprotokollierung ihren gewohnten Lebensmittelverzehr unbewusst verändert haben. Im Nachfolgenden soll aber von einer korrekten Erfassung der Ernährung im postinterventionellen Verlauf ausgegangen werden, da ein gewisser Gewöhnungseffekt an die Protokollierung angenommen und von mutwilligen Falschangaben nicht ausgegangen werden kann. Die Diätgruppe erfüllte unter dieser Annahme prinzipiell die im Studienprotokoll festgelegten Anforderungen als Kontrollgruppe bezüglich der Ernährung, was von hoher Compliance auch im häuslichen Umfeld zeugt. Die Schlauchmagenkohorte hingegen lag in der ersten postoperativen Woche ( $323 \pm 93$  kcal/d) und auch drei Monate postoperativ ( $806 \pm 159$  kcal/d) unterhalb des tolerablen Intervalls. Fraglich ist, ob die Kalorienaufnahme unserer Schlauchmagenprobanden abnormal niedrig war oder dem Regelfall entspricht. Laut Zeiner beträgt die empfohlene durchschnittliche Energiezufuhr nach Schlauchmagenoperation in den ersten 14 Tagen ca. 500 kcal/d (79). Es konnten keine Daten bezüglich der tatsächlichen (nicht nur empfohlenen) Energiezufuhr innerhalb der ersten postoperativen Woche als Vergleichswerte aus anderen Studien eruiert werden. Trostler et al zeigten eine durchschnittliche Kalorienaufnahme von  $694 \pm 105$  kcal/d (Männer) und  $579 \pm 11$  kcal/d (Frauen) einen Monat nach Roux-en-Y Gastric Bypass (80). Morinigo et al und Golpaie et al berichteten von  $699 \pm 56$  kcal/d bzw.  $622 \pm 301$  kcal/d sechs Wochen postoperativ (Roux-en-Y Gastric Bybass bzw. rein re-

striktive Verfahren) (81, 82). Die genannten Studien geben somit die Energiezufuhr nach einem größeren postoperativen Intervall an. Drei Monate nach dem operativen Eingriff reihte sich die Energiezufuhr der Schlauchmagengruppe (trotz geringerer Energiezufuhr als vorgegeben) in die Ergebnisse anderer Studien ein. Moize et al berichteten von  $772 \pm 323$  kcal/d und Bobbioni-Harsch et al von  $966 \pm 42$  kcal/d drei Monate nach Roux-en-Y Gastric Bypass (83, 84). Andere Studien berichteten von einer täglichen Kalorienzufuhr unter 600 kcal/d drei Monate nach Roux-en-Y Gastric Bypass (80, 85). Demzufolge könnte der im Studienprotokoll festgelegte Richtwert von 1400 kcal/d drei Monate postinterventionell im Rückblick zu hoch gewesen sein.

Etliche Studien berichten von einer starken Gewichtsabnahme kurz nach bariatrischen Eingriffen. In unserer Studie verloren beide Gruppen prozentual gesehen vergleichbar viele BMI-Punkte 10 Tage postinterventionell ( $4,8 \pm 0,3$  % (Diät) bzw.  $5,9 \pm 0,7$  % (Schlauchmagen)), wobei die Schlauchmagengruppe einen signifikant höheren BMI zu Beginn der Studie aufwies. Damit liegen unsere Ergebnisse im Bereich vergleichbarer Studien. Berechnet man beispielsweise aus den publizierten Daten von Rizzello et al den BMI-Abfall nach Schlauchmagenoperation, ergibt sich eine Reduktion um 3,3% (Durchschnittswert präoperativ  $44,8$  kg/m<sup>2</sup> vs Durchschnittswert postoperativ  $43,3$  kg/m<sup>2</sup>) (86). Bei Umeda et al nahmen adipöse Typ 2 Diabetiker (ebenso errechnete) 7,2 % ihres ursprünglichen BMIs sieben Tage nach Roux-en-Y Gastric Bypass ab ( $39,7$  vs  $37,0$  kg/m<sup>2</sup>). Auch drei Monate post interventionem war der BMI-Verlust (18,9 %) der operierten Probanden im Datenbereich anderer Forschungsgruppen, der bei (ebenfalls selbst errechneten) 14 % bis 21 % lag (87-90). Der signifikant niedrigere Gewichtsverlust der Diätgruppe zu Visite 3 von 8,8 % ist wohl am ehesten durch die niedrigere Kalorienzufuhr zu erklären.

## **II Verbesserung des Glukosemetabolismus**

Bariatrische Chirurgie führt sowohl zu Gewichtsverlust als auch zu einer Verbesserung des Glukosemetabolismus (1, 86, 91). Diesbezüglich sollte betont werden, dass die Analyse unserer Zuckerstoffwechseldaten angesichts einiger Schwächen unseres Studiendesigns erschwert wurde. Beispielsweise konnte bei fehlender Randomisierung kein optimales Matching der Kohorten erreicht werden, so dass die Schlauchmagengruppe insgesamt jünger war und ein höheres Ausgangsgewicht aufwies. Ferner war die Schlauchmagengruppe underpowered um einen eindeutigen Benefit der chirurgischen Intervention erkennen zu können. Im Nachhinein ausschlaggebend waren hierfür zwei

Aspekte. Zum Einen die Rolle der Krankenkassen, die augenscheinlich eher schweren und jüngeren Patienten die Operation bewilligte. Zum Anderen konnten Patienten ab einem gewissen BMI offensichtlich nur noch schlecht für eine Diät motiviert werden. Nichtsdestotrotz konnten wir zumindest bezüglich der Parameter HbA1c, Diabetesdauer und aller Insulinsensitivitätsmarker (Nüchternblutglukose, Nüchterninsulin, GIR, ISI, HOMA-IR) vergleichbare Ausgangsbedingungen erreichen. Dabei erfuhren beide Gruppen im zeitlichen Verlauf starke Verbesserungen der Nüchternblutglukosewerte und des HbA1c. Die Schlauchmagenkohorte schnitt drei Monate postinterventionell bezüglich der relativen Veränderung der Nüchternblutglukosewerte besser ab. In Kombination mit dem Verlauf der restlichen Insulinsensitivitätsmarker lassen die Daten insgesamt den Eindruck zu, dass die Schlauchmagengruppe insgesamt etwas stärker von ihrer Intervention bezüglich des Glukosemetabolismus profitierte. Allerdings müssen hier die etwas schlechteren (wenn auch nicht signifikant verschiedenen) Ausgangswerte der Insulinsensitivitätsparameter, der signifikant höhere Baseline-BMI und der größere Gewichtsverlust der Schlauchmagengruppe betrachtet werden. Insofern bleibt offen, ob die Diätgruppe bei gleichen Voraussetzungen ähnliche Ergebnisse erzielt hätte. Isbel et al führten in diesem Zusammenhang eine ähnliche Studie durch mit Diät- und Roux-en-Y Gastric Bypass - Probanden, die bei vergleichbaren Ausgangswerten und Gewichtsverlust nach vier Tagen eine gleich starke Verbesserung der Insulinsensitivität erfuhren (92). Die Arbeitsgruppe postulierte, dass alleine die kalorische Restriktion in der ersten postoperativen Woche die Insulinsensitivität steigern würde und wird in dieser Meinung von den Ergebnissen anderer Studien gestützt (92-95). Diese Hypothese kann durch unsere Ergebnisse angesichts der dargestellten Limitationen weder bestätigt noch widerlegt werden. Betont werden sollte allerdings, dass die beschriebenen Veränderungen in unserer Schlauchmagengruppe unter einer stetigen und massiven Reduktion der (anfangs höheren) anti-diabetischen Medikation stattgefunden haben. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass unsere Diätprobanden (im Gegensatz zu den zunächst immobilere operierten Probanden) die Verbesserung ihrer Insulinsensitivität zusätzlich durch körperliche Aktivität unterstützt haben, die schon in geringem Ausmaß die Aufnahme von Glukose in den Muskel steigern soll (96). Daher erscheint auch die Folgerung plausibel, dass der operative Eingriff tatsächlich einen Vorteil bezüglich der Diabetesremission bietet. In der Tat zeigen Forschungsarbeiten, dass Kalorienreduktion per se die diabetische Stoffwechsellage zwar bessern kann, die Verbesserung nach bariatrischer Chirurgie allerdings schon vor einem relevanten Gewichtsverlust eintritt (86, 91,

97). Prinzipiell lässt das auf einen oder mehrere Mechanismen schließen, die neben der kalorischen Restriktion und unabhängig vom Gewichtsverlust die Stoffwechsellage modulieren (86, 98, 99).

### **III Veränderung der Inflammation**

Seit etwa zwei Jahrzehnten rückt die Rolle des Fettgewebes als aktives endokrines Organ in den Fokus der Forschung. Zahlreiche Publikationen beschreiben den möglichen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen inflammatorischen Prozessen, Insulinresistenz und Atherosklerose (21, 22, 24, 39). Die Verbesserung des sog. metainflammatorischen Zustands nach bariatrischen Eingriffen wurde in diesem Kontext in etlichen Studien beobachtet (100-102).

Umso überraschender war es deshalb für uns, dass sich in unserer Studie nur geringe Veränderungen im Plasma und im subkutanen Fettgewebe einstellten. Zahlreiche Studien hatten im Vorfeld von einer Reduktion des klassischen akute-Phase-Proteins CRP nach Gewichtsverlust berichtet, die sowohl nach Diät als auch bariatrischer Chirurgie eintrat (101, 103, 104). Der mangelnde Rückgang des CRP bei unseren Probanden war dementsprechend verwunderlich, aber richtungsweisend, da die hepatische Produktion des CRP u.a. von IL-6 und TNF- $\alpha$  getriggert wird (33).

Zudem lässt sich aus dem Vergleich der CRP-Ergebnisse aus Diät- und Schlauchmagengruppe folgern, dass einige Parameter zu Visite 1 maßgeblich (CRP, IL-6, Adiponektin, Resistin, RBP-4) durch postoperativen Stress beeinflusst wurden. Inwiefern offenbar weniger beeinflusste Parameter (TNF- $\alpha$ , MCP-1, Fibronektin, Vaspin, Leptin) zuverlässig beurteilt werden können muss hier kritisch hinterfragt werden. Prinzipiell wäre nämlich auch bei diesen Entzündungswerten denkbar, dass eine mögliche Verringerung der chronischen Entzündung durch eine akute Entzündungsreaktion kaschiert und damit ein Vorteil des operativen Eingriffs nicht sichtbar wird. Van Dielen et al folgerten aus ihren Studienergebnissen sogar, dass eine Reduktion inflammatorischer Parameter erst 12 Monate postinterventionell bei Erreichen eines stabilen Körpergewichts eintritt (105). Interessanterweise wird dafür aber nicht nur der unmittelbare Wundheilungsprozess verantwortlich gemacht, sondern der relative Hungerzustand, der einen metabolischen Stress verursachen würde (105). So hatten bereits Studien mit kachektischen Patienten eine TNF- $\alpha$ -Erhöhung gezeigt (106, 107). Möglicherweise kann so nicht nur die TNF- $\alpha$ -Erhöhung der Diätprobanden zu Visite 2 erklärt werden, sondern auch der eher geringe Rückgang der Inflammation im Allgemeinen. Insgesamt muss betont werden, dass die wenigen signifikanten Veränderungen (insbesondere in der

Schlauchmagenkohorte) aufgrund des beschriebenen Stresses eher artifizieller Natur waren.

Letztlich lässt van Dielens Hypothese aber auch die Vermutung zu, dass unser Studiendesign auf einen zu kurzen Zeitraum beschränkt war und Veränderungen auf inflammatorischer Ebene nach einem größeren postinterventionellen Intervall durchaus sichtbar geworden wären. In der Tat weisen viele Studien mit signifikanten Ergebnissen bezüglich inflammatorischer Parameter längere postoperative Untersuchungszeiträume von mindestens sechs bis zwölf Monaten auf (62, 100, 101, 108).

Einzig die Entwicklung des Plasmaleptins hebt sich von den anderen Ergebnissen unserer Studie ab und soll deshalb näher betrachtet werden. Bemerkenswert ist, dass die Schlauchmagengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei einer hinreichend (aber nicht signifikant) größeren Hyperleptinämie zu Visite 1 eine signifikant stärkere kurz- und langfristige relative Reduktion von Leptin aufwies. Geloneze et al und Abbenhardt et al postulierten in diesem Zusammenhang, dass vor allem der BMI-Verlust für den postoperativen Rückgang des Plasmaleptins verantwortlich sei (109, 110). Diese Aussage kann angesichts unserer Daten gestützt werden, da der prozentuale BMI-Verlust von Visite 3 gegenüber Visite 1 mit einem entsprechenden prozentualen Leptinverlust ( $r=0,83$ ,  $p<0,001$ , alle Probanden ( $n=23$ )) korrelierte. Daher kann auch der insgesamt geringere Leptinverlust der Diätgruppe mit dem insgesamt geringeren BMI-Verlust erklärt werden.

Studien konnten zeigen, dass ein Schlüsselmechanismus bezüglich adipositasassoziierter Inflammation die Akkumulation von Gewebsmakrophagen ist, deren Phänotyp je nach Zytokinproduktion vom pro-inflammatorischen M1-Typ bis zum anti-inflammatorischen M2-Typ reicht (21, 25, 27). Canello et al und Clement et al fanden heraus, dass Gewichtsverlust nicht nur die Gesamtanzahl von Makrophagen und die Expression von inflammatorischen Zytokinen im subkutanen Fettgewebe verringern, sondern auch die Produktion von anti-inflammatorischen Zytokinen wie IL-10 fördern kann (23, 27). Dies würde unter anderem die Vorstellung einer Verschiebung des Makrophagenphänotyps in Richtung anti-inflammatorischen M2-Typ unterstützen (27). Erstaunlicherweise konnten wir im subkutanen Fettgewebe nahezu keine Veränderung bezüglich der relativen Expression inflammatorischer Zytokine sowie Anzahl und Typ der Fettgewebsmakrophagen nachweisen. Die relative Expression einiger Entzündungsparameter (TNF- $\alpha$ , Resistin, Vaspin) war noch nicht einmal nachweisbar. Dies lässt die Frage zu, ob subkutanes Fettgewebe für unsere Fragestellung das ideale

Messkompartiment darstellte beziehungsweise die Untersuchung anderer Gewebe andere Ergebnisse erzielt hätte. In einer Vielzahl von Forschungsarbeiten bezüglich (humaner) Fettgewebsinflammation wurde wie bei uns subkutanes Fettgewebe verwendet, obwohl insbesondere viszerales Fettgewebe als Risikofaktor für adipositasassoziierte Komorbiditäten angesehen wird (28, 111). Dies beruht beispielsweise darauf, dass viszerales Fettgewebe als metabolisch aktiver angesehen wird indem es eine höhere lipolytische Aktivität und Proteinsekretion aufweist (28). Da die Drainage des omentalen und mesenterialen Fettgewebes über die Pfortader erfolgt, erreichen die dadurch freigesetzten freien Fettsäuren, Adipokine und andere pro-inflammatorische Mediatoren die Leber in hohen Konzentrationen, wodurch Insulinresistenz gefördert wird (112-114). Eine Untersuchung des Lebergewebes sowie des viszeralen Fettgewebes im Rahmen unserer Studie wäre unter diesem Gesichtspunkt daher sicherlich interessant gewesen. Dennoch gibt es Daten, die darauf hinweisen, dass auch subkutanes Fettgewebe unter bestimmten Bedingungen inflammatorisch aktiv sein und damit zu Insulinresistenz beitragen kann (115). Im Zuge der Fettspeicherung hypertrophieren nämlich reife Adipozyten, was wiederum die Adipogenese, das heißt die Differenzierung von Präadipozyten in reife Adipozyten, triggert (116). Eine chronisch positive Energiebilanz kann zu einer insuffizienten oder inadäquaten Adipogenese führen, so dass die Hypertrophie im Vordergrund steht (28). Der hypertrophe Zustand geht neben einer verminderten insulinvermittelten Glukoseaufnahme mit einer gesteigerten Lipolyse einher (117). Überschreiten Fettzellen durch Hypertrophie ein Sauerstoffdiffusionslimit werden sie hypoxisch und sterben ab (21, 118). Dies lockt wiederum Makrophagen an und die Freisetzung inflammatorischer Zytokine wird getriggert (21, 28, 118). Subkutanes Fettgewebe ist im Gegensatz zu viszeralem Fettgewebe eher in der Lage, die Adipogenese aufrechtzuerhalten, was protektiv bezüglich Inflammation wirken soll, aber auch vor viszeraler und ektooper Fettspeicherung schützt (28, 112). Dieser Schutz ist allerdings relativ. Wenn die Kapazität bezüglich der Adipogenese erschöpft ist kommt es auch im subkutanen Fettgewebe zu Inflammation und im Verbund mit viszeraler und ektooper Fettspeicherung wird Insulinresistenz gefördert (28, 112, 116). Übertragen auf unsere Studie wäre es also denkbar, dass das subkutane Fettgewebe unserer Probanden noch in der Lage war die positive Energiebilanz adäquat zu kompensieren und auch eine Messung im viszeralen Fettgewebe möglicherweise keine positiven Ergebnisse im Sinne einer Veränderung der Inflammation erbracht hätte. Dafür würde ebenso sprechen, dass sich auch im Plasma wenig Veränderung bezüglich der Entzündungsparameter eingestellt



hat, obwohl der Taillenumfang als Maß für das viszerale Fettgewebe in beiden Gruppen signifikant abgenommen hat. Abschließend muss aber zugestanden werden, dass dieser Erklärungsansatz angesichts der Komplexität des Zusammenspiels von Fettgewebe, Inflammation und Insulinresistenz ohne die Entnahme viszeraler Fettgewebsbiopsien nur schwer bestätigt oder widerlegt werden kann.

Neben Lebergewebe und viszeralem Fettgewebe wäre möglicherweise auch die bioptische Untersuchung von Muskelgewebe für unsere Zwecke geeignet gewesen, da auch dort von Makrophageninfiltration und erhöhter Zytokinproduktion im Rahmen von Adipositas berichtet wurde (119-121). Analog zu Fettgewebe soll auch hier die Infiltration von Typ-1-Makrophagen von pathophysiologischer Bedeutung sein (121). Insgesamt scheint aber die Anzahl von Makrophagen und die Expression von inflammatorischen Markern im Vergleich zu Fettgewebe eher gering zu sein (121, 122).

#### **IV Veränderung des NT-ProBNP**

Wie eingangs beschrieben stellt das diuretisch wirksame NT-ProBNP kein Adipokin dar, wurde aber hinsichtlich seiner Relevanz bezüglich Hypertonie, Insulinresistenz und damit auch Atherosklerose im Plasma gemessen (62, 63). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Changchien et al zeigten sich in unserer Studie über einen dreimonatigen Zeitraum keine signifikanten Veränderungen in beiden Gruppen (62). Allerdings hatten unsere Kohorten (unter antihypertensiver Therapie) wesentlich höhere NT-ProBNP-Werte zu Beginn der Studie, so dass von einer annähernd adäquaten Regulation des Volumenhaushalts ausgegangen werden kann. Der signifikante Abfall zu Visite 2 in der Schlauchmagengruppe kann wohl am ehesten auf die verminderte orale Volumenzufuhr kurz nach der Operation zurückgeführt und daher als artifiziell angesehen werden. Insgesamt muss aber betont werden, dass die Ergebnisse mit großer Sicherheit von der bestehenden antihypertensiven Medikation der Probanden beeinflusst wurden. Ferner wurden Blutdruckwerte unter häuslichen Bedingungen nicht dokumentiert, während die aufgezeichneten Blutdrücke während der Visiten angesichts der Volumenbelastung nur begrenzte Aussagekraft besitzen. Insofern sind weitere kontrollierte Studien nötig, um die beschriebenen Zusammenhänge besser abschätzen zu können.

## **V Alternative Erklärungsansätze für die Verbesserung des Glukose-metabolismus**

Unsere Daten weisen in der Summe darauf hin, dass die geringe Veränderung auf inflammatorischer Ebene für die starke Verbesserung des Glukosemetabolismus unserer Probanden nicht verantwortlich sein kann. Daher stellt sich die Frage, welche anderen Erklärungsansätze in Betracht gezogen werden können.

In der Literatur wird auf diesem Feld kontrovers diskutiert und neben der kalorischen Restriktion haben sich etliche Hypothesen für die Diabetesremission etabliert, wobei die jeweiligen Wirkungsmechanismen auf den Glukosestoffwechsel weniger alternativer als additiver Natur sind (123).

In diesem Zusammenhang muss die Rolle hormoneller Veränderungen diskutiert werden. Besonders das Inkretin GLP-1 ist Gegenstand intensiver Untersuchungen, da es im Ileum und Colon produziert die Insulinproduktion in  $\beta$ -Zellen des Pankreas postprandial anregt (86, 124). Ferner hemmt es die Glukagonsekretion, erhöht die periphere Insulinsensitivität und verzögert die Magenentleerung (86, 125). Zahlreiche Studien konnten eine Erhöhung der GLP-1-Konzentrationen nach Schlauchmagenoperation nachweisen (125-128). Mit GLP-1 wird das Hormon PYY kosezerniert, dessen Konzentration nach gastrischem Bypass ebenfalls erhöht zu sein scheint und direkten Einfluss auf die Insulinsensitivität haben könnte (86, 129). Auch das im Magenfundus produzierte Hormon Ghrelin könnte unter anderem für den Glukosehaushalt relevant sein, da es Adiponektin hemmt, die hepatische Insulinsignalkaskade negativ beeinflusst und die Insulinproduktion inhibiert (86). Basso et al zeigten, dass es bereits 72 Stunden nach Schlauchmagenoperation zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität kommt, welche unabhängig vom Gewichtsverlust zu sein scheint und mit Veränderungen der Hormone GLP-1, PYY und Ghrelin einhergeht (130). Hormonelle Veränderungen per se könnten somit auch in unserer Studie relevant sein und rücken die noch ausstehende Analyse von GLP-1, PYY, Ghrelin, aber auch der anderen gemessenen Hormone in ein vielversprechendes Licht.

Daneben können aber auch Dysregulationen auf Ebene des Gallensäurestoffwechsels von pathophysiologischer Bedeutung bei Adipositas sein, so dass die Schlauchmagenoperation auch hier modulierend wirken kann (131-133). Nach Ryan et al helfen Gallensäuren nämlich nicht nur bei der Verdauung und Absorption von Lipiden, sondern fungieren auch als Signalmoleküle, die verschiedene metabolische Prozesse beeinflussen

(131). Kommt es auf dem Signalweg zu einer Unterbrechung sollen dauerhafter Gewichtsverlust und verbesserte Glukosehomöostasis erschwert sein (131, 134). In diesem Zusammenhang konnten Patti et al und Myronovych et al zeigen, dass es sowohl nach Roux-en-Y Gastric Bypass als auch nach Schlauchmagenoperation zu einer Erhöhung zirkulierender Gallensäuren kommt (132, 133). Folglich bleibt abzuwarten, ob auch in unserer Studie Veränderungen im Gallensäurestoffwechsel stattgefunden haben und als möglicher Erklärungsansatz für die Verbesserung diabetesrelevanter Parameter in Betracht gezogen werden können.

Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass sich auch die Veränderung der Darmflora auf Adipositas und assoziierte Komorbiditäten pathomechanistisch bedeutsam auswirken könnte (135, 136). Adipöse Menschen werden beispielsweise im Gegensatz zu schlanken Menschen weniger durch Bacteroidetes phylum als durch Firmicutes phylum besiedelt (137, 138). Die unterschiedliche metabolische Aktivität der Bakterien könnte sich aufgrund ungleicher Nahrungsverwertung förderlich auf Adipositas auswirken (137). Durch Gewichtsverlust scheint sich die mikrobiotische Besiedlung Adipöser wieder der von Schlanken anzunähern (139). Interessanterweise ist das Faecalibacterium prausnitzii bei Diabetikern in geringerer Zahl vorhanden, was unter anderem eine höhere Insulinresistenz über eine verminderte Sekretion anti-inflammatorisch wirksamer Metabolite durch das Bakterium widerspiegeln soll (138). Angesichts fehlender Stuhlproben können jedoch in unserer Studie keine Aussagen über die Art der mikrobiotischen Besiedlung und deren systemischen Einfluss getroffen werden.

## **VI Limitationen der Studie**

Abschließend sollen einige Limitationen unserer Studie aufgeführt werden. Sie konnte nicht randomisiert durchgeführt werden, da die Entscheidung für die jeweilige Intervention von unseren Probanden selbst getroffen wurde. Durch den langen Bewilligungsprozess für eine bariatrische Operation konnte nicht die gewünschte Anzahl von Patienten in die Schlauchmagengruppe rekrutiert werden, so dass die Aussagekraft für einige Parameter eingeschränkt ist („underpowered“). Weiterhin muss als Limitation genannt werden, dass keine viszeralen Fettgewebsbiopsien sowie Leber- und Muskelbiopsien durchgeführt wurden. Dies wäre zwar wissenschaftlich hochinteressant gewesen, ist aber aufgrund der Invasivität der Eingriffe ethisch nicht rechtfertigbar gewesen. Unsere Studie umfasste einen postinterventionellen Zeitraum von lediglich drei Monaten. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Probanden noch kein stabiles Körpergewicht erreicht. In

Anbetracht dessen kann also nicht geklärt werden, wie sich die Inflamationsparameter nach beispielsweise sechs oder zwölf Monaten bzw. nach Erreichen eines stabilen Körpergewichts verändern. Ferner ist die Analyse des Inkretinstoffwechsels und assoziierter Hormone, der Gallensäuren und anderer erhobener Parameter noch nicht abgeschlossen, so dass abschließende Erklärungen bezüglich des Glukosemetabolismus erst später abgegeben werden können.

## **E Zusammenfassung**

### **Einleitung und Zielsetzung**

Adipositas stellt eine immer größer werdende Herausforderung für Gesellschaftssysteme weltweit dar und ist mit Folgeerkrankungen wie Typ 2 Diabetes mellitus, Atherosklerose, diversen Krebsformen, Demenz, degenerativen Gelenkerkrankungen, multiplen psychosozialen Problemen sowie weiteren Krankheitsentitäten assoziiert. Die Suche nach pathomechanistisch bedeutsamen Faktoren, welche Adipositas mit diesen Folgeerkrankungen verknüpft, hat dabei bezüglich der Diabetes- und Atherosklerosegenese den Begriff der „Metainflammation“ (metabolically triggered inflammation) geprägt. Fettgewebe sezerniert demnach zahlreiche Hormone und bioaktive Mediatoren (Adipokine), die bedeutsamen Einfluss auf die Entwicklung von Insulinresistenz und Atherosklerose haben.

Unbestritten ist, dass eine langfristige Gewichtsreduktion die wichtigste kausale Therapie adipositasassoziiierter Komorbiditäten darstellt. In den letzten Jahren hat sich in diesem Kontext bei ausgeprägter Adipositas die bariatrische Chirurgie als Option für eine dauerhafte Gewichtsreduktion etabliert und scheint konservativen Interventionsarten bezüglich Gewichtsverlust und Verbesserung des Glukosemetabolismus überlegen zu sein. Unklarheit besteht allerdings darüber, ob alleine die erzwungene kalorische Restriktion oder andere, für die Operation spezifische Faktoren dafür verantwortlich sind. Ziel unserer Studie war es nun die Frage zu klären, ob eine Schlauchmagenoperation im direkten Vergleich mit einer vergleichbaren alleinigen kalorischen Restriktion tatsächlich einen Vorteil bezüglich Gewichtsreduktion und Folgeerkrankungen, insbesondere Typ 2 - Diabetes mellitus und Atherosklerose, bietet. In dem hier vorgestellten Teilprojekt sollten Veränderungen des Inflammationsstatus in Plasma und Fettgewebe untersucht werden, um einen von der reinen kalorischen Restriktion unabhängigen Zusammenhang zwischen bariatrischer Chirurgie, Inflammation und Diabetesremission zu untersuchen.

### **Probandenkollektiv und Methodik**

In unserer Studie unterzogen sich adipöse Typ 2 Diabetiker einer Schlauchmagenoperation und wurden zwei Wochen präoperativ (Visite 1) sowie 8-14 Tage (Visite 2) und drei Monate (Visite 3) postoperativ detailliert hinsichtlich Glukosemetabolismus und Inflammation untersucht. Als Kontrollgruppe dienten ebenfalls adipöse Typ 2 Diabetiker, die lediglich durch kalorische Restriktion an Gewicht verloren. Dabei führten sie eine

Diät durch, die mit der postoperativen Kalorienzufuhr der Schlauchmagengruppe vergleichbar war. Die Ernährung wurde in beiden Gruppen über Ernährungsprotokolle (EP) erfasst (drei bzw. eine Woche vor Intervention (EP 1/2), eine Woche nach Intervention (EP 3), drei bzw. zwölf Wochen nach Intervention (EP 4/5)).

Der Glukosestoffwechsel wurde anhand von Insulinsensitivitätsparametern (Nüchternblutglukose, Nüchterninsulindaten, GIR, ISI, HOMA-IR), HbA1c und anti-diabetischer Medikation erfasst. Die Insulinsensitivitätsparameter wurden dabei mittels hyperglykämischen Clamps (Nüchternblutglukose und Nüchterninsulin) und hyperinsulinämischen-euglykämischen Clamps (GIR, ISI, HOMA-IR) zu jeder Visite erhoben. Um inflammatorische Veränderungen erfassen zu können, wurden Plasmaproben mittels Elisa auf zirkulierendes hsCRP, TNF- $\alpha$ , Resistin, IL-6, MCP-1, RBP-4, Fibronektin, Vaspin, Leptin, Adiponektin zu jeder Visite untersucht. NT-ProBNP wurde angesichts seiner Relevanz bezüglich Hypertonie und Atherosklerose ebenso aus Plasmaproben gemessen. Außerdem wurden die zu jeder Visite gewonnenen subkutanen Fettgewebsbiopsien mittels RT-PCR auf die relative Expression genannter Inflammationsparameter (außer CRP und NT-ProBNP) analysiert und eine histologische Untersuchung auf Makrophageninfiltration (Anzahl, Phänotyp) durchgeführt.

## **Ergebnisse**

Die Schlauchmagenprobanden (n=9) waren zu Visite 1 jünger ( $42,4 \pm 2,1$  vs  $51,5 \pm 2,2$  Jahre,  $p < 0,01$ ) und schwerer (BMI  $54,2 \pm 2,8$  vs  $45,6 \pm 1,8$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ) als die Diätprobanden (n=14). HbA1c (Schlauchmagen:  $7,0 \pm 0,2$  %, Diät:  $6,7 \pm 0,3$  %), Nüchternblutglukose (Schlauchmagen:  $149,4 \pm 12,8$  mg/dl, Diät:  $131,7 \pm 6,0$  mg/dl) und Diabetesdauer (Schlauchmagen:  $7,8 \pm 1,9$  Jahre, Diät:  $5,6 \pm 0,8$  Jahre) unterschieden sich bei intensiverer anti-diabetischer Therapie der Schlauchmagengruppe nicht signifikant voneinander.

Die Auswertung der Ernährungsprotokolle ergab, dass die Diätgruppe die im Studienprotokoll festgelegten Vorgaben hinsichtlich Makronährstoffen und Kalorien erfüllte, während die Schlauchmagengruppe zu EP 3 ( $323 \pm 93$  kcal/d) und zu EP 4/5 ( $806 \pm 159$  kcal/d) unterhalb des Zielbereichs lag ( $700$  kcal/d  $\pm 20\%$  (EP 3) bzw.  $1400$  kcal/d  $\pm 20\%$  (EP4/5)). Damit war die Kalorienzufuhr der Schlauchmagengruppe zwar nicht zu EP 3, aber zu EP 4/5 signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als in der Diätgruppe (EP 3:  $682 \pm 39$  kcal/d, EP 4/5:  $1453 \pm 68$  kcal/d).

Beide Gruppen verzeichneten zu Visite 2 im Vergleich zu Visite 1 einen ähnlichen prozentualen BMI-Verlust (Schlauchmagen:  $5,9 \pm 0,7$  %, Diät:  $4,8 \pm 0,3$  %; jeweils

p<0,001), allerdings reduzierte sich der BMI der Schlauchmagengruppe zu Visite 3 signifikant stärker (Schlauchmagen:  $18,9 \pm 1,0$  %, Diät:  $8,8 \pm 1,4$  %; p<0,001).

In beiden Gruppen konnte eine hochsignifikante Verminderung der Nüchternblutglukosewerte zu Visite 3 (Schlauchmagen  $100,3 \pm 7,6$  mg/dl, Diät:  $111,1 \pm 4,4$  mg/dl; jeweils p<0,001) gegenüber Visite 1 festgestellt werden. Die Schlauchmagengruppe erzielte dabei zu Visite 3 einen größeren relativen Rückgang (Schlauchmagen:  $30,9 \pm 4,5$  %, Diät:  $15,0 \pm 2,3$  %; p<0,05). Auch der HbA1c verbesserte sich zu Visite 3 in beiden Gruppen (Schlauchmagengruppe:  $6,4 \pm 0,3$  %, Diätgruppe:  $6,2 \pm 0,1$  %; jeweils p<0,05). Betrachtet man die Insulinsensitivitätsparameter im Gesamten nahm die Insulinresistenz in beiden Gruppen zu Visite 3 ab. Die beschriebenen Veränderungen traten jedoch unter einer stärkeren Reduktion der anti-diabetischen Medikation der Schlauchmagengruppe auf.

Die gemessenen Inflamationsparameter und NT-ProBNP waren vor der jeweiligen Intervention (außer Plasma-MCP-1: Schlauchmagen:  $281,0 \pm 41,7$  pg/ml, Diät:  $433,6 \pm 46,7$  pg/ml; p<0,05) im Plasma vergleichbar (hsCRP: Schlauchmagen:  $1,3 \pm 0,3$  mg/dl, Diät:  $0,9 \pm 0,1$  mg/dl; TNF- $\alpha$ : Schlauchmagen:  $1,0 \pm 0,2$  pg/ml, Diät:  $1,1 \pm 0,1$  pg/ml; Resistin: Schlauchmagen:  $8,5 \pm 0,9$  ng/ml, Diät:  $8,9 \pm 0,9$  ng/ml; IL-6: Schlauchmagen:  $2,9 \pm 0,4$  pg/ml, Diät:  $2,2 \pm 0,3$  pg/ml; RBP-4: Schlauchmagen:  $34,5 \pm 2,8$   $\mu$ g/ml, Diät:  $37,3 \pm 1,7$   $\mu$ g/ml; Fibronektin: Schlauchmagen:  $1260 \pm 110$   $\mu$ g/ml, Diät:  $1340 \pm 103$   $\mu$ g/ml; Vaspin: Schlauchmagen:  $363,9 \pm 64,9$  pg/ml, Diät:  $286,5 \pm 97,2$  pg/ml; Leptin: Schlauchmagen:  $64,9 \pm 5,2$  ng/ml, Diät:  $49,0 \pm 6,1$  ng/ml; Adiponektin: Schlauchmagen:  $7042 \pm 1506$  ng/ml, Diät:  $5743 \pm 2208$  ng/ml; NT-ProBNP: Schlauchmagen:  $292,1 \pm 127,8$  pg/ml, Diät:  $158,2 \pm 42,9$  pg/ml). Ebenso zeigte sich im subkutanen Fettgewebe eine vergleichbare Expression (IL-6: Schlauchmagen:  $1,57 \pm 0,46$ , Diät:  $1,54 \pm 0,31$ ; MCP-1: Schlauchmagen:  $1,12 \pm 0,18$ , Diät:  $1,07 \pm 0,11$ ; RBP-4: Schlauchmagen:  $1,03 \pm 0,08$ , Diät:  $1,21 \pm 0,19$ ; Fibronektin: Schlauchmagen:  $1,15 \pm 0,18$ , Diät:  $1,43 \pm 0,33$ ; Leptin: Schlauchmagen:  $1,17 \pm 0,26$ , Diät:  $1,14 \pm 0,16$ ; Adiponektin: Schlauchmagen:  $1,59 \pm 0,38$ , Diät:  $1,07 \pm 0,10$ ; TNF-  $\alpha$ , Resistin, Vaspin nicht nachweisbar). Es stellten sich insgesamt in unserer Studie nur wenig signifikante Veränderungen im Plasma und im subkutanen Fettgewebe ein. Erwarteter Weise stiegen in der Schlauchmagengruppe zu Visite 2 (8-10 Tage postoperativ) die gemessenen Inflamationsparameter (vor allem CRP, IL-6, Adiponektin, Resistin, RBP-4) im Rahmen der postoperativen Stressreaktion an, so dass ein sinnvoller Vergleich nur zwischen Visite 1 und 3 durchgeführt werden kann. Auf diesen Vergleich fokussiert daher die Auswertung. Im Plasma ergaben sich in

beiden Gruppen zu Visite 3 keine signifikanten Veränderungen für hsCRP, TNF- $\alpha$ , Resistin, IL-6, MCP-1, Fibronectin, Vaspin, Adiponektin und NT-ProBNP. Für RBP-4 stellte sich nur in der Diätgruppe ein signifikanter Abfall ein (Schlauchmagen:  $28,8 \pm 1,4 \mu\text{g/ml}$ , Diät:  $31,8 \pm 2,0 \mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,05$ )). Ausschließlich für Leptin stellten sich in beiden Gruppen signifikante Veränderungen ein (Schlauchmagen:  $26,5 \pm 4,3 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,001$ ), Diät:  $33,9 \pm 5,1 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,01$ )). Der prozentuale Rückgang gegenüber Visite 1 korrelierte dabei mit dem prozentualen BMI-Verlust ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 23$ ). Hinsichtlich der relativen subkutanen Fettgewebsexpression zeigten sich zu Visite 3 im Vergleich zu Visite 1 in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen. Die histologische Untersuchung der subkutanen Fettgewebsstanzen zeigte bei eingeschränkter Beurteilbarkeit keine signifikante Veränderung der Anzahl von CD 68<sup>+</sup>, CD 163<sup>+</sup> und IL-10 produzierenden Zellen.

## **Diskussion**

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass auch durch alleinige kalorische Restriktion ein beachtlicher Gewichtsverlust und eine Verbesserung des Typ 2-Diabetes mellitus erzielt werden kann.

Die Entwicklung der Insulinsensitivitätsparameter und der anti-diabetischen Medikation belegen aber auch, dass die Schlauchmagengruppe etwas stärker von ihrer Intervention profitierte. Fraglich bleibt jedoch, ob die Diätgruppe bei gleichen Ausgangsbedingungen (Baseline-BMI, Alter) und vergleichbarem Gewichtsverlust ähnliche Ergebnisse erzielt hätte. Insofern bleibt weiter offen, ob die Verbesserung des Glukosemetabolismus in der Schlauchmagengruppe auf die kalorische Restriktion alleine oder auch auf zusätzliche, operationsassoziierte Faktoren zurückzuführen ist.

Die in beiden Gruppen geringe Veränderung der Inflamationsparameter weist in diesem Zusammenhang jedoch auf eine eher inflammationsunabhängige Verbesserung des Glukosestoffwechsels hin. Ob eine verringerte Inflammation in anderen, von uns nicht untersuchten Kompartimenten (Leber, viszerales Fettgewebe, Muskel) zu den beobachteten Verbesserungen beigetragen hat, bleibt allerdings offen und sollte in Folgeprojekten evaluiert werden.

Denkbar ist auch, dass der Untersuchungszeitraum zu kurz war, um Veränderungen auf inflammatorischer Ebene nachzuweisen, da die Verbesserung des Diabetes erst langfristig ( $> 6$  Monate) mit einer verminderten Inflammation einhergehen könnte.

Es stellt sich damit die Frage, über welche alternativen Mechanismen die Verbesserung des Typ 2 Diabetes mellitus kurz nach Schlauchmagenoperation bzw. strikter Kalorien-



reduktion vermittelt wird. In Betracht kommen direkte Effekte, hormonelle Veränderungen, Veränderungen des Gallensäurestoffwechsels und der Darmflora sowie eine Kombination dieser Mechanismen. Die aus anderen Teilprojekten noch ausstehenden Ergebnisse unserer Studie werden hier möglicherweise einen aufklärenden Beitrag liefern.

## F Abkürzungsverzeichnis

a	Jahre
Abb.	Abbildung
AMPK	AMP- dependent protein kinase
BMI	Body Mass Index
BPD/ DS	Biliopancreatic Diversion mit Duodenal Switch
cDNA	copyDNA
DNA	Desoxyribonukleinsäure
hsCRP	High sensitive C-reaktives Protein
DFG	Deutsche Forschungsgesellschaft
DM 2	Diabetes mellitus Typ 2
ECM	Extrazellularmatrix
EGC	hyperinsulinämisch- euglykämischer Clamp
EP	Ernährungsprotokoll
Elisa	enzyme linked immunosorbent assay
eNOS	endothelial nitric oxide synthase
FFA	Free fatty acids (Freie Fettsäuren)
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphatdehydrogenase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HGC	Hyperglykämischer Clamp
hsCRP	High sensitive C-reaktives Protein
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
IL	Interleukin
IRS	Insulinrezeptor
IKK	I $\kappa$ B-Kinase
kcal/d	kilocalories/day (Kilokalorien/Tag)
JAK	Januskinase
JNK1	c-Jun amino terminal kinase
LDL	Low-density lipoprotein

MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease (Nichtalkoholische Fettlebererkrankung)
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor $\kappa$ B
NO	Stickstoffmonoxid
NT-ProBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
PCR	Polymerasekettenreaktion
PI3-Kinase	Phosphoinositid-3-Kinase
PKC	Proteinkinase C
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBP-4	Retinol binding protein-4
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	Reverse Transkription – PCR
qRT-PCR	quantitative Real-Time PCR
SG-Gruppe	Sleeve Gastrectomy-Gruppe (Schlauchmagengruppe)
STAT	Signal transducer and activator of transcription
Tab.	Tabelle
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor- $\alpha$
V1, V2, V3	Visit(e) 1, Visit(e) 2, Visit(e) 3
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
WHO	World Health Organization
Zyt	Zytokine

## G Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Downregulation des Insulinsignalwegs durch Zytokine und freie Fettsäuren .....	3
Abb. 2a: Magenband .....	10
Abb. 2b: Schlauchmagen.....	10
Abb. 3a: Roux-en-Y Gastric Bypass .....	10
Abb. 3b: Biliopancreatic Diversion mit Duodenal Switch.....	10
Abb. 4: schematischer Studienablauf .....	19
Abb. 5: Zeitlicher Ablauf des hyperglykämischen Clamps mit semisolidem Mahlzeitentest .....	22
Abb. 6: zeitlicher Ablauf des hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamps.....	23
Abb. 7: durchschnittliche Nahrungszusammensetzung der Diät und SG-Gruppe .....	32
Abb. 8: durchschnittliche Kalorienzufuhr/Tag von Diätgruppe und SG-Gruppe .....	31
Abb. 9a: zeitlicher BMI-Verlauf von Diät- und SG-Gruppe.....	33
Abb. 9b: zeitlicher Verlauf des prozentualen BMI-Verlusts von Diät- und SG-Gruppe...	33
Abb. 10: zeitlicher Verlauf des Taillenumfangs von Diät- und SG-Gruppe.....	33
Abb. 11a: zeitliche Abnahme der Nüchternblutzuckerwerte von Diät- und SG-Gruppe.	35
Abb. 11b: Vergleich der HbA1c-Werte von Diät- und SG-Gruppe .....	35
Abb. 12a: antidiabetische Behandlung der Diätprobanden.....	36
Abb. 12b: antidiabetische Behandlung der Schlauchmagenprobanden.....	36
Abb. 13a: Blutglukose während der HGCs in der Diätgruppe.....	36
Abb. 13b: Blutglukose während der HGCs in der SG-Gruppe.....	36
Abb. 14a: Blutglukose während der EGCs in der Diätgruppe.....	37
Abb. 14b: Blutglukose während der EGCs in der SG-Gruppe.....	37
Abb. 15a: Verbesserung der Insulinsensitivität dargestellt als Nüchternblutglukose in der Diät- und SG-Gruppe.....	39
Abb. 15b: Verbesserung der Insulinsensitivität dargestellt als Nüchterninsulin in der Diät- und SG-Gruppe .....	39
Abb. 16a: Verbesserung der Insulinsensitivität dargestellt als GIR in der Diät- und SG- Gruppe .....	40
Abb. 16b: Verbesserung der Insulinsensitivität dargestellt als ISI in der Diät- und SG- Gruppe.....	40
Abb. 17: Verbesserung der Insulinsensitivität dargestellt als HOMA-IR in der Diät- und SG-Gruppe .....	40
Abb. 18: zeitlicher Verlauf der hsCRP-Plasmakonzentration der Diät- und SG-Gruppe	43

Abb. 19: zeitlicher Verlauf der TNF- $\alpha$ -Plasmakonzentration der Diät- und SG-Gruppe .	44
Abb. 20: zeitlicher Verlauf der Resistin-Plasmakonzentration der Diät- und SG-Gruppe	44
Abb. 21a: zeitlicher Verlauf der IL-6-Plasmakonzentration der Diät- und SG-Gruppe ...	45
Abb. 21b: zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von IL-6 der Diät und SG-Gruppe .....	45
Abb. 22a: zeitlicher Verlauf der MCP-1-Plasmakonzentration der Diät- und SG-Gruppe	46
Abb. 22b: zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von MCP-1 der Diät- und SG- Gruppe.....	46
Abb. 23a: zeitlicher Verlauf der RBP-4-Plasmakonzentration der Diät- und SG-Gruppe	47
Abb. 23b: zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von RBP-4 der Diät- und SG-Gruppe.....	47
Abb. 24a: zeitlicher Verlauf der Fibronectin-Plasmakonzentration der Diät- und SG-Gruppe .....	48
Abb. 24b: zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von Fibronectin der Diät- und SG-Gruppe.....	48
Abb. 25: zeitlicher Verlauf der Vaspin-Plasmakonzentration der Diät- und SG-Gruppe	48
Abb. 26a: zeitlicher Verlauf der Leptin-Plasmakonzentration der Diät- und SG-Gruppe	49
Abb. 26b: zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von Leptin der Diät- und SG-Gruppe.....	49
Abb. 27: Korrelation von delta % BMI und delta % Leptin .....	50
Abb. 28a: zeitlicher Verlauf der Adiponektin-Plasmakonzentration der Diät- und SG-Gruppe .....	50
Abb. 28b: zeitlicher Verlauf der subkutanen Fettgewebsexpression von Adiponektin der Diät- und SG-Gruppe.....	50
Abb. 29: zeitlicher Verlauf der NT-ProBNP-Plasmakonzentration der Diät- und SG-Gruppe .....	51
Abb. 30a: Anzahl CD 68 <sup>+</sup> Zellen pro mm <sup>2</sup> der Diät- und SG-Gruppe .....	52
Abb. 30b: Anzahl CD 163 <sup>+</sup> Zellen pro mm <sup>2</sup> der Diät- und SG-Gruppe.....	52
Abb. 31: Anzahl IL-10 produzierender Zellen pro mm <sup>2</sup> der Diät- und SG-Gruppe .....	52

## H Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnahme .....	17
Tab. 2: Reaktionsansatz (einfach) zur RNA-Denaturierung.....	24
Tab. 3: Reaktionsansatz (einfach) für cDNA Synthese Mix .....	24
Tab. 4: PCR Programm der reversen Transkription in PCR Thermocycler .....	25
Tab. 5: Reaktionsansatz (einfach) für Standard-PCR (Kontroll -GAPDH) .....	25
Tab. 6: PCR-Programm für Standard-PCR (Kontroll-GAPDH) .....	26
Tab. 7: Reaktionsansatz (einfach) für qRT-PCR .....	27
Tab. 8: Reaktionsansatz (einfach) für qRT-PCR .....	27
Tab. 9: Zusammensetzung des 2x TaqMan PCR Mastermix .....	27
Tab. 10: PCR Programm für qRT-PCR .....	28
Tab. 11: Basisparameter der Probanden zu V1.....	30
Tab. 12: Kalorienaufnahme und Nahrungszusammensetzung der Diätgruppe .....	31
Tab. 13: Kalorienaufnahme und Nahrungszusammensetzung der SG-Gruppe .....	31
Tab. 14: durchschnittliche Werte für Nüchternblutzucker und HbA1c sowie anti- diabetische Medikation der Diätgruppe zu V1, V2, V3.....	34
Tab. 15: durchschnittliche Werte für Nüchternblutzucker und HbA1c sowie anti- diabetische Medikation der SG-Gruppe zu V1, V2, V3.....	35
Tab. 16: Einfluss der Intervention auf Parameter der Insulinsensitivität für die Diätgruppe .....	38
Tab. 17: Einfluss der Intervention auf Parameter der Insulinsensitivität für die SG- Gruppe .....	39
Tab. 18: Plasmakonzentrationen verschiedener Adipokine, hsCRP und NT-ProBNP der Diätgruppe.....	41
Tab. 19: Plasmakonzentrationen verschiedener Adipokine, hsCRP und NT-ProBNP der SG- Gruppe .....	41
Tab. 20: relative subkutane Fettgewebsexpression verschiedener Adipokine der Diätgruppe.....	42
Tab. 21: relative subkutane Fettgewebsexpression verschiedener Adipokine der SG- Gruppe.....	42
Tab. 22: Anzahl CD 68 <sup>+</sup> , CD 163 <sup>+</sup> und IL-10 produzierender Zellen pro mm <sup>2</sup> der Diät- und SG-Gruppe .....	52

## I Literaturverzeichnis

1. Kissler HJ, Settmacher U. Bariatric surgery to treat obesity. *Semin Nephrol.* **2013**;33(1):75-89.
2. World Health Organization. Obesity and overweight [updated May 2012]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
3. Elder KA, Wolfe BM. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. *Gastroenterology.* **2007**;132(6):2253-71.
4. international diabetes federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2006. Available from: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf).
5. Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation.* **2010**;2010.
6. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2006**;26(5):968-76.
7. Edwards C, Rogers A, Lynch S, Pylawka T, Silvis M, Chinchilli V, et al. The effects of bariatric surgery weight loss on knee pain in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis.* **2012**;2012:504189.
8. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* **2003**;348(17):1625-38.
9. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med.* **1994**;154(15):1705-11.
10. Djarv T, Wikman A, Nordenstedt H, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Physical activity, obesity and gastroesophageal reflux disease in the general population. *World J Gastroenterol.* **2012**;18(28):3710-4.
11. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther.* **2006**;110(1):83-102.
12. Kiliaan AJ, Arnoldussen IA, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol.* **2014**;13(9):913-23.
13. Carpiello B, Pinna F, Pillai G, Nonnoi V, Pisano E, Corrias S, et al. Obesity and psychopathology. A study of psychiatric comorbidity among patients attending a specialist obesity unit. *Epidemiol Psichiatri Soc.* **2009**;18(2):119-27.
14. Turco G, Bobbio T, Reimao R, Rossini S, Pereira H, Barros Filho A. Quality of life and sleep in obese adolescents. *Arq Neuropsiquiatr.* **2013**;71(2):78-82.
15. Obesity IAftSo. About Obesity [updated September 3rd 2012; cited 2013]. Available from: <http://www.iaso.org/policy/aboutobesity/>.

16. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. **2001**;24(4):683-9.
17. Seißler J. Diabetes mellitus. In: Allolio B, Schulte HM, editors. *Praktische Endokrinologie*. 2nd ed. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010.
18. international diabetes federation. IDF Diabetes Atlas Fifth edition. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/foreword>.
19. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. **2006**;444(7121):860-7.
20. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. **2011**;121(6):2111-7.
21. Goktas Z, Moustaid-Moussa N, Shen CL, Boylan M, Mo H, Wang S. Effects of bariatric surgery on adipokine-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2013**;4:69.
22. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. **2008**;14(11-12):741-51.
23. Clement K, Viguerie N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, Curat CA, et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J*. **2004**;18(14):1657-69.
24. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2013**;4:71.
25. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab*. **2012**;15(5):635-45.
26. Aron-Wisnewsky J, Tordjman J, Poitou C, Darakhshan F, Hugol D, Basdevant A, et al. Human adipose tissue macrophages: m1 and m2 cell surface markers in subcutaneous and omental depots and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. **2009**;94(11):4619-23.
27. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. **2005**;54(8):2277-86.
28. Lanthier N, Leclercq IA. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. **2014**;28(4):545-58.
29. Kim JK. Endothelial nuclear factor kappaB in obesity and aging: is endothelial nuclear factor kappaB a master regulator of inflammation and insulin resistance? *Circulation*. **2012**;125(9):1081-3.
30. Koh KK, Park SM, Chung WJ, Kim JH, Kim JI, Jo YJ, et al. Different clinical course of ascending aortic aneurysm in monozygotic twins. *Int J Cardiol*. **2009**;133(2):e47-9.



31. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2013**;4:52.
32. Zhang H, Cui J, Zhang C. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. *World J Cardiol*. **2010**;2(11):370-6.
33. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **2005**;288(5):H2031-41.
34. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. **2002**;105(7):804-9.
35. Capuzzi DM, Freeman JS. C-Reactive Protein and Cardiovascular Risk in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Controversy and Challenge. *Clinical Diabetes*. **2007**;25(1):16-22.
36. Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *Curr Diabetes Rev*. **2010**;6(1):27-34.
37. Tanigaki K, Vongpatanasin W, Barrera JA, Atochin DN, Huang PL, Bonvini E, et al. C-Reactive Protein Causes Insulin Resistance in Mice Through Fcγ Receptor IIB-Mediated Inhibition of Skeletal Muscle Glucose Delivery. *Diabetes*. **2013**;62(3):721-31.
38. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med*. **2008**;264(4):295-314.
39. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. **2006**;17(1):4-12.
40. Li Y, Ding L, Hassan W, Abdelkader D, Shang J. Adipokines and hepatic insulin resistance. *J Diabetes Res*. **2013**;2013:170532.
41. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism*. **2008**;34(1):2-11.
42. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. **2001**;280(5):E745-E51.
43. Bullo M, Garcia-Lorda P, Peinado-Onsurbe J, Hernandez M, Del Castillo D, Argiles JM, et al. TNFα expression of subcutaneous adipose tissue in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and leptin synthesis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. **2002**;26(5):652-8.
44. Inadera H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *Int J Med Sci*. **2008**;5(5):248-62.

45. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* **2008**;93(11 Suppl 1):S64-73.
46. Sell H, Dietze-Schroeder D, Kaiser U, Eckel J. Monocyte chemotactic protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. *Endocrinology.* **2006**;147(5):2458-67.
47. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* **2009**;29(6):313-26.
48. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, Seol SM, Kim YM, Lee YL, et al. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* **2011**;413(2):264-9.
49. Youn BS, Kloting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes.* **2008**;57(2):372-7.
50. Lee JA, Park HS, Song YS, Jang YJ, Kim JH, Lee YJ, et al. Relationship between vaspin gene expression and abdominal fat distribution of Korean women. *Endocr J.* **2011**;58(8):639-46.
51. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *Circulation.* **2008**;117(25):3238-49.
52. Chavez RJ, Haney RM, Cuadra RH, Ganguly R, Adapala RK, Thodeti CK, et al. Upregulation of thrombospondin-1 expression by leptin in vascular smooth muscle cells via JAK2- and MAPK-dependent pathways. *Am J Physiol Cell Physiol.* **2012**;303(2):C179-91.
53. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* **2011**;11(2):85-97.
54. Martinez-Martinez E, Miana M, Jurado-Lopez R, Bartolome MV, Souza Neto FV, Salaices M, et al. The potential role of leptin in the vascular remodeling associated with obesity. *Int J Obes (Lond).* **2014**.
55. Teruel R, Corral J, Perez-Andreu V, Martinez-Martinez I, Vicente V, Martinez C. Potential role of miRNAs in developmental haemostasis. *PLoS One.* **2011**;6(3):e17648.
56. Zhu W, Cheng KK, Vanhoutte PM, Lam KS, Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci (Lond).* **2008**;114(5):361-74.
57. Ekaidem IS, Bolarin DM, Udoh AE, Etuk SJ, Udiong CE. Plasma fibronectin concentration in obese/overweight pregnant women: a possible risk factor for preeclampsia. *Indian J Clin Biochem.* **2011**;26(2):187-92.
58. Lee SH, Park HS, Lee JA, Song YS, Jang YJ, Kim JH, et al. Fibronectin gene expression in human adipose tissue and its associations with obesity-related genes and metabolic parameters. *Obes Surg.* **2013**;23(4):554-60.
59. Kanters SD, Banga JD, Algra A, Frijns RC, Beutler JJ, Fijnheer R. Plasma levels of cellular fibronectin in diabetes. *Diabetes Care.* **2001**;24(2):323-7.

60. Probst K, Fijnheer R, Schellekens P, Rothova A. Intraocular and plasma levels of cellular fibronectin in patients with uveitis and diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*. **2004**;88(5):667-72.
61. Wang Y, Zhao L, Smas C, Sul HS. Pref-1 interacts with fibronectin to inhibit adipocyte differentiation. *Mol Cell Biol*. **2010**;30(14):3480-92.
62. Changchien EM, Ahmed S, Betti F, Higa J, Kiely K, Hernandez-Boussard T, et al. B-type natriuretic peptide increases after gastric bypass surgery and correlates with weight loss. *Surg Endosc*. **2011**;25(7):2338-43.
63. Cheng S, Fox CS, Larson MG, Massaro JM, McCabe EL, Khan AM, et al. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals. *Am J Cardiol*. **2011**;108(7):979-84.
64. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. **2004**;109(5):594-600.
65. Deutsche Adipositas Gesellschaft. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“ [updated April 2014]. Available from: [http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/050-001I\\_S3\\_Adipositas\\_Praevention\\_Therapie\\_2014-11.pdf](http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/050-001I_S3_Adipositas_Praevention_Therapie_2014-11.pdf).
66. Bundesministerium für Ernährung LuV. Kompass Ernährung [updated April 2010]. Available from: [https://www.inform.de/fileadmin/redaktion/Publikationen/pdfs/Kompass\\_Ernaehrung\\_Ausgabe-2010-1.pdf](https://www.inform.de/fileadmin/redaktion/Publikationen/pdfs/Kompass_Ernaehrung_Ausgabe-2010-1.pdf).
67. AOK. Diäten im Test [updated July 2013]. Available from: <https://www.aok.de/bundesweit/gesundheit/essen-trinken-ernaehrung-diaeten-im-test-8580.php>.
68. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. **2005**;293(1):43-53.
69. EMA. Questions and answers on the review of orlistat-containing medicines. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Orlistat\\_31/WC500122883.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Orlistat_31/WC500122883.pdf).
70. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. **2013**;273(3):219-34.
71. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. **2012**;366(17):1567-76.
72. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. **2012**;367(8):695-704.
73. AWMF. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie - Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositas therapie (CA-ADIP). Available from:

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/088-001l\\_S3\\_Chirurgie\\_der\\_Adipositas\\_2010-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-001l_S3_Chirurgie_der_Adipositas_2010-06.pdf).

74. Karmali S, Schauer P, Birch D, Sharma AM, Sherman V. Laparoscopic sleeve gastrectomy: an innovative new tool in the battle against the obesity epidemic in Canada. *Can J Surg*. **2010**;53(2):126-32.
75. Runkel N, Colombo-Benkmann M, Hüttl TP, Tigges H, Mann O, Sauerland S. Bariatric Surgery. *Dtsch Arztebl Int*. **2011**;108(20):341-6.
76. Karmali S, Johnson Stoklossa C, Sharma A, Stadnyk J, Christiansen S, Cottreau D, et al. Bariatric surgery: a primer. *Can Fam Physician*. **2010**;56(9):873-9.
77. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. **1979**;237(3):E214-23.
78. To Viet T. The mechanisms of improved glucose metabolism after weight reduction in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus [dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2013.
79. Zeiner M. Ernährungstherapie in der Adipositaschirurgie. In: Ledochowski M, editor. Klinische Ernährungsmedizin. Wien: Springer-Verlag Vienna; 2010. p. 611.
80. Trostler N, Mann A, Zilberbush N, Avinoach E, Charuzi II. Weight Loss and Food Intake 18 Months following Vertical Banded Gastroplasty or Gastric Bypass for Severe Obesity. *Obes Surg*. **1995**;5(1):39-51.
81. Morinigo R, Casamitjana R, Moize V, Lacy AM, Delgado S, Gomis R, et al. Short-term effects of gastric bypass surgery on circulating ghrelin levels. *Obes Res*. **2004**;12(7):1108-16.
82. Golpaie A, Tajik N, Masoudkabar F, Karbaschian Z, Talebpour M, Hoseini M, et al. Short-term effect of weight loss through restrictive bariatric surgery on serum levels of vaspin in morbidly obese subjects. *Eur Cytokine Netw*. **2011**;22(4):181-6.
83. Moize V, Geliebter A, Gluck ME, Yahav E, Lorence M, Colarusso T, et al. Obese patients have inadequate protein intake related to protein intolerance up to 1 year following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. **2003**;13(1):23-8.
84. Bobbioni-Harsch E, Huber O, Morel P, Chassot G, Lehmann T, Volery M, et al. Factors influencing energy intake and body weight loss after gastric bypass. *Eur J Clin Nutr*. **2002**;56(6):551-6.
85. Dias MC, Ribeiro AG, Scabim VM, Faintuch J, Zilberstein B, Gama-Rodrigues JJ. Dietary intake of female bariatric patients after anti-obesity gastroplasty. *Clinics (Sao Paulo)*. **2006**;61(2):93-8.
86. Rizzello M, Abbatini F, Casella G, Alessandri G, Fantini A, Leonetti F, et al. Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. **2010**;20(1):50-5.
87. Illan-Gomez F, Gonzalez-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragon-Alonso A, Pascual-Diaz M, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg*. **2012**;22(6):950-5.

88. Sanchez-Santos R, Masdevall C, Baltasar A, Martinez-Blazquez C, Garcia Ruiz de Gordejuela A, Ponsi E, et al. Short- and mid-term outcomes of sleeve gastrectomy for morbid obesity: the experience of the Spanish National Registry. *Obes Surg*. **2009**;19(9):1203-10.
89. Arias E, Martinez PR, Ka Ming Li V, Szomstein S, Rosenthal RJ. Mid-term follow-up after sleeve gastrectomy as a final approach for morbid obesity. *Obes Surg*. **2009**;19(5):544-8.
90. Nosso G, Angrisani L, Saldalamacchia G, Cutolo PP, Cotugno M, Lupoli R, et al. Impact of sleeve gastrectomy on weight loss, glucose homeostasis, and comorbidities in severely obese type 2 diabetic subjects. *J Obes*. **2011**;2011:340867.
91. Umeda LM, Silva EA, Carneiro G, Arasaki CH, Geloneze B, Zanella MT. Early improvement in glycemic control after bariatric surgery and its relationships with insulin, GLP-1, and glucagon secretion in type 2 diabetic patients. *Obes Surg*. **2011**;21(7):896-901.
92. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, Saliba J, Dunn JP, Phillips SE, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care*. **2010**;33(7):1438-42.
93. Christiansen MP, Linfoot PA, Neese RA, Hellerstein MK. Effect of dietary energy restriction on glucose production and substrate utilization in type 2 diabetes. *Diabetes*. **2000**;49(10):1691-9.
94. Lingvay I, Guth E, Islam A, Livingston E. Rapid improvement in diabetes after gastric bypass surgery: is it the diet or surgery? *Diabetes Care*. **2013**;36(9):2741-7.
95. Campos GM, Rabl C, Peeva S, Ciofica R, Rao M, Schwarz JM, et al. Improvement in peripheral glucose uptake after gastric bypass surgery is observed only after substantial weight loss has occurred and correlates with the magnitude of weight lost. *J Gastrointest Surg*. **2010**;14(1):15-23.
96. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. *Adv Physiol Educ*. **2014**;38(4):308-14.
97. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. **2013**;347:f5934.
98. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, Knowles G, Stubbs RS. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes Surg*. **2005**;15(4):474-81.
99. To VT, Huttl TP, Lang R, Piotrowski K, Parhofer KG. Changes in body weight, glucose homeostasis, lipid profiles, and metabolic syndrome after restrictive bariatric surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. **2012**;120(9):547-52.
100. Viana EC, Araujo-Dasilio KL, Miguel GP, Bressan J, Lemos EM, Moyses MR, et al. Gastric bypass and sleeve gastrectomy: the same impact on IL-6 and TNF-alpha. Prospective clinical trial. *Obes Surg*. **2013**;23(8):1252-61.

101. Mallipedhi A, Prior SL, Barry JD, Caplin S, Baxter JN, Stephens JW. Changes in inflammatory markers after sleeve gastrectomy in patients with impaired glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis*. **2014**;10(6):1123-8.
102. Hawkins MA, Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, et al. The Association Between Reduced Inflammation and Cognitive Gains After Bariatric Surgery. *Psychosom Med*. **2014**.
103. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med*. **2007**;167(1):31-9.
104. Netto BD, Bettini SC, Clemente AP, de Carvalho Ferreira JP, Boritza K, de Fatima Souza S, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Decreases Pro-inflammatory and Thrombotic Biomarkers in Individuals with Extreme Obesity. *Obes Surg*. **2014**.
105. van Dielen FM, Buurman WA, Hadfoune M, Nijhuis J, Greve JW. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. **2004**;89(8):4062-8.
106. Hickson M. Malnutrition and ageing. *Postgrad Med J*. **2006**;82(963):2-8.
107. Hutter G, Ganepola S, Hofmann WK. The hematology of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. **2009**;42(4):293-300.
108. Pardina E, Ferrer R, Baena-Fustegueras JA, Rivero J, Lecube A, Fort JM, et al. Only C-reactive protein, but not TNF-alpha or IL6, reflects the improvement in inflammation after bariatric surgery. *Obes Surg*. **2012**;22(1):131-9.
109. Geloneze B, Tambascia MA, Pareja JC, Repetto EM, Magna LA, Pereira SG. Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Obes Surg*. **2001**;11(6):693-8.
110. Abbenhardt C, McTiernan A, Alfano CM, Wener MH, Campbell KL, Duggan C, et al. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. *J Intern Med*. **2013**;274(2):163-75.
111. Cencello R, Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG*. **2006**;113(10):1141-7.
112. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. **2010**;11(1):11-8.
113. Bergmann L, Berns B, Dalgleish AG, von Euler M, Hecht TT, Lappin GL, et al. Investigator-initiated trials of targeted oncology agents: why independent research is at risk? *Ann Oncol*. **2010**;21(8):1573-8.
114. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. **2007**;116(1):39-48.

115. Henninger AM, Eliasson B, Jenndahl LE, Hammarstedt A. Adipocyte hypertrophy, inflammation and fibrosis characterize subcutaneous adipose tissue of healthy, non-obese subjects predisposed to type 2 diabetes. *PLoS One*. **2014**;9(8):e105262.
116. Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. **2008**;6(3):343-68.
117. McLaughlin T, Lamendola C, Coghlan N, Liu TC, Lerner K, Sherman A, et al. Subcutaneous adipose cell size and distribution: relationship to insulin resistance and body fat. *Obesity (Silver Spring)*. **2014**;22(3):673-80.
118. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. **2007**;56(4):901-11.
119. Patsouris D, Li PP, Thapar D, Chapman J, Olefsky JM, Neels JG. Ablation of CD11c-positive cells normalizes insulin sensitivity in obese insulin resistant animals. *Cell Metab*. **2008**;8(4):301-9.
120. Hong EG, Ko HJ, Cho YR, Kim HJ, Ma Z, Yu TY, et al. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. *Diabetes*. **2009**;58(11):2525-35.
121. Fink LN, Costford SR, Lee YS, Jensen TE, Bilan PJ, Oberbach A, et al. Pro-inflammatory macrophages increase in skeletal muscle of high fat-fed mice and correlate with metabolic risk markers in humans. *Obesity (Silver Spring)*. **2014**;22(3):747-57.
122. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **2006**;290(5):E961-7.
123. Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal RJ. Changing Trends in Bariatric Surgery. *Scand J Surg*. **2014**.
124. Jessen L, Aulinger BA, Hassel JL, Roy KJ, Smith EP, Greer TM, et al. Suppression of food intake by glucagon-like peptide-1 receptor agonists: relative potencies and role of dipeptidyl peptidase-4. *Endocrinology*. **2012**;153(12):5735-45.
125. Wolnerhanssen B, Peterli R. State of the art: sleeve gastrectomy. *Dig Surg*. **2014**;31(1):40-7.
126. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. **2009**;250(2):234-41.
127. Nannipieri M, Baldi S, Mari A, Colligiani D, Guarino D, Camastra S, et al. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. **2013**;98(11):4391-9.

128. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg*. **2012**;22(5):740-8.
129. van den Hoek AM, Heijboer AC, Voshol PJ, Havekes LM, Romijn JA, Corssmit EP, et al. Chronic PYY3-36 treatment promotes fat oxidation and ameliorates insulin resistance in C57BL6 mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **2007**;292(1):E238-45.
130. Basso N, Capoccia D, Rizzello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc*. **2011**;25(11):3540-50.
131. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Kovatcheva-Datchary P, Myronovych A, Karns R, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*. **2014**;509(7499):183-8.
132. Myronovych A, Kirby M, Ryan KK, Zhang W, Jha P, Setchell KD, et al. Vertical sleeve gastrectomy reduces hepatic steatosis while increasing serum bile acids in a weight-loss-independent manner. *Obesity (Silver Spring)*. **2014**;22(2):390-400.
133. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. **2009**;17(9):1671-7.
134. Cariou B, van Harmelen K, Duran-Sandoval D, van Dijk TH, Grefhorst A, Abdelkarim M, et al. The farnesoid X receptor modulates adiposity and peripheral insulin sensitivity in mice. *J Biol Chem*. **2006**;281(16):11039-49.
135. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. **2013**;34(1):39-58.
136. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. **2013**;27(1):73-83.
137. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc*. **2008**;83(4):460-9.
138. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. **2010**;59(12):3049-57.
139. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. **2006**;444(7122):1022-3.



## **J Danksagung**

Mein Dank gilt zunächst Prof. Dr. med. Burkhard Göke für die Möglichkeit, meine Promotion in der Medizinischen Klinik II am Klinikum der Universität München-Großhadern durchzuführen.

Im Besonderen danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Klaus Parhofer für die Überlassung des Themas sowie die exzellente Betreuung und die stetige Unterstützung bei der Ausarbeitung dieser Arbeit.

Ich bedanke mich auch bei PD Dr. med. Uli Brödl für die Initiierung der Studie sowie Fr. Dr. rer. biol. hum. Katja Piotrowski für die umfassende Einführung in die Thematik. Bei Herrn Prof. Dr. med. Schirra und den Mitarbeiterinnen der CRU möchte ich für die gute Kooperation bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas P. Hüttl und Herrn Dr. med. Michael Kramer aus der Chirurgischen Klinik München-Bogenhausen für die hervorragende chirurgische Versorgung unserer Schlauchmagenprobanden bedanken.

Vielen Dank auch an Dr. med. Benedikt Aulinger für die Hilfe bei der statistischen Analyse und Interpretation der Daten sowie das geteilte Wissen, das oftmals neue Denksätze hervorgebracht hat.

Ich möchte mich zudem herzlichst bei meiner Arbeitsgruppe Frau Julia Altenhofer, Frau Inge Biller-Friedmann, Frau Kerstin Henze und Herrn Dr. med. Thuan To Viet bedanken. Danke für die geduldige Einarbeitung in die Methodik, die kollegiale und fruchtbare Zusammenarbeit und die erheiternden und kurzweiligen Gesprächsthemen, durch die auch jeder noch so lange Clamptag irgendwann zu Ende ging.

Großer Dank gebührt auch den Probandinnen und Probanden dieser Studie, durch die diese Arbeit erst ermöglicht wurde.

Danke auch an Herrn Sebastian Janak für seine Diskussionsbereitschaft und das Korrekturlesen, aber vor allem für das stets offene Ohr und die aufmunternden Worte.

Ganz besonders möchte ich mich aber bei meiner Familie und allen voran bei meinen Eltern bedanken. Erst ihre Unterstützung ermöglichte mir mein Medizinstudium und meine Promotion. Vielen Dank für die Hilfe, das Vertrauen und die Motivation.

Ihnen widme ich diese Arbeit.